AUS DEM CHEMISCHEN LABORATORIUM DER PSYCHIATRISCHEN KLINIK ZU MÜNCHEN

UNTERSUCHUNGEN ÜBER DEN STOFFWECHSEL BEI DER PROGRESSIVEN PARALYSE IV

ÜBER DIE HIPPURSÄURESYNTHESE

INAUGURAL-DISSERTATION

ZUR

ERLANGUNG DER DOKTORWÜRDE

IN DER

GESAMTEN MEDIZIN

EINER

HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT

DER

KGL. BAYR. LUDWIG-MAXIMILIANS-UNIVERSITÄT ZU MÜNCHEN

VON

MARC SEREJSKY

WARSCHAU

ACAD. MED. BAT. BIBL.

VERLAGSBUCHHANDLUNG VON JULIUS SPRINGER IN BERLIN

1913

Gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Fakultät
der Universität München
(Referent: Professor E. Kraepelin)

Druck der Spamerschen Buchdruckerei in Leipzig

Lebenslauf.

Ich, Marc Serejsky, bin 1885 in Warschau geboren, wo ich das Realgymnasium besucht habe. Im Jahre 1906 habe ich die Ergänzungsprüfung in der lateinischen und griechischen Sprache abgelegt und bezog hierauf die Universität zu Petersburg. Nach acht Semestern habe ich die philosophische Fakultät absolviert und begab mich danach nach München, wo ich im Jahre 1913 meine Doktorprüfungen abgelegt habe.

Die vorliegende Dissertation erscheint im XVIII. Band Heft 4 der „Zeitschrift für gesamte Neurologie und Psychiatrie".

Meinen lieben Eltern

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548303_0035

In den ausführlichen Untersuchungen über den Stoffwechsel der progressiven Paralyse hat Allers versucht, von dem Geamtstoffwechsel bei dieser Erkrankung ein ziemlich einheitliches Bild zu entwerfen. Es ist offenbar und auch nicht verschwiegen worden, daß die vorläufige Hypothese noch in vielfacher Beziehung der Bestätigung und Ergänzung bedarf. Allers hat u. a. schon darauf hingewiesen, daß die systematische Untersuchung der synthetischen Fähigkeiten des Paralytikerorganismus möglicherweise einige Aufklärung bringen könnte.

Noch am Beginn des 19. Jahrhunderts war man der Anschauung, daß die Fähigkeit zu Synthesen und Reduktionen ausschließlich den Pflanzen eigen sei. Auch Wöhler, der als Erster die Hippursäure nach Verfütterung von Benzoësäure aus dem Harne isolierte (1824), glaubte damals, daß die von ihm gefundene Substanz Benzoësäure sei. Seither hat unsere Kenntnis der Synthesen im Organismus große Fortschritte gemacht, und es ist heute außer jedem Zweifel, daß auch dem tierischen Organismus das Vermögen zu allen möglichen Synthesen zukommt.

Es ist hier nicht möglich, für alle Typen synthetischer Prozesse Beispiele anzuführen. Wir verweisen in diesem Punkte auf die Darstellung in den Werken etwa von S. Fränkel, v. Fürth u. a.

Unter den Synthesen spielen manche Paarungen eine große Rolle; und deren Untersuchung erlaubt einen gewissen Einblick in intimere chemische Prozesse, die in der bloßen Bilanzberechnung nicht zum Ausdruck kommen. Ohne die Methoden zur Erforschung des intermediären Stoffwechsels durch Zufuhr körperfremder Substanzen an dieser Stelle näher erörtern zu wollen, sei nur bemerkt, daß eine systematische Nachprüfung aller dieser Versuche am Kranken unsere Kenntnisse der jeweils vorliegenden Stoffwechselstörung wesentlich zu vertiefen vermag.

Obwohl, wie wir sehen werden, die Frage der Hippursäuresynthese noch in mehr als einem Punkte recht kontrovers ist, schien es uns

wünschenswert, die Untersuchung an dieser Stelle zu beginnen, weil die chemischen Prozesse sowohl wie die Methodik relativ einfache sind.

Es ist kaum notwendig, daran zu erinnern, daß die Hippursäuresynthese darin besteht, daß die eingeführte (und im Organismus gebildete) Benzoësäure mit Glykokoll gepaart wird im Sinne der nachstehenden Gleichung:

$$C_6H_5 \cdot COOH + NH_2 \cdot CH_2 \cdot COOH = C_6H_5 \cdot CO \cdot NH \cdot CH_2 \cdot COOH + H_2O .$$

Die Geschichte der Hippursäure ist kurz die folgende:

Die Hippursäure wurde schon Ende des 18. Jahrhunderts von Rouelle und von Vauquelin aus dem Harne von Pferden und Kühen dargestellt, aber in ihrer chemischen Natur nicht erkannt. Liebig erkannte sie 1829 als selbständige Verbindung und nannte sie nach ihrem Vorkommen im Pferdeharn Hippursäure. Wöhler, der 1831 auf die Frage der Benzoësäurewirkung anläßlich der Übersetzung des Berzeliusschen Lehrbuches in einer Anmerkung zurückkam, sprach vom Vorkommen von „Harnbenzoësäure", die er auch mit der „Benzoësäure" im Harne der Pflanzenfresser identifizieren zu können glaubte. Damit hat Wöhler wohl als erster die Tatsache konstatiert, daß nach Verfütterung von Benzoësäure nicht diese, sondern ein Umwandlungsprodukt im Harne erscheint. Daher gebührt ihm und nicht, wie man vielfach meint, Keller oder Ure der Ruhm, diesen Prozeß erkannt zu haben. Keller hat übrigens unter Wöhlers Anleitung gearbeitet und die Identität des Umwandlungsproduktes der Benzoësäure mit der von Liebig charakterisierten Hippursäure ausgesprochen (1842). Es hat aber Ure schon 1841 ebenfalls dies erkannt. Später fanden dann Wöhler und Frerichs, daß auch Derivate der Benzoësäure (Benzoësäure-Äther, d. h. benzoësaures Äthyl) bei Verfütterung Hippursäure geben (1848).

Seither ist diese Synthese Gegenstand vielfacher Untersuchungen gewesen. Bevor wir aber auf die vorliegenden Erfahrungen eingehen, erscheint es uns geboten, über die Methoden der Bestimmung und die Anordnung unserer Versuche zu berichten.

Methodik.

Es ist aus Gründen, die späterhin erhellen werden, erforderlich, uns hier nicht auf die Darlegung der von uns angewandten Methode zu beschränken, sondern die auch sonst üblichen oder früher gebrauchten Bestimmungsmethoden der Hippursäure zu besprechen.

Von vornherein sind zwei prinzipiell verschiedene Wege zur Hippursäurebestimmung gangbar. Man kann entweder die Hippursäure als solche isolieren oder deren Komponenten Benzoësäure oder Glykokoll bestimmen.

Zur Isolierung der Hippursäure wurde sie in den frühesten Arbeiten zu dieser Frage mit Äther aus dem stark mineralsauer gemachten Harn ausgeschüttelt; nach Verdunsten des Äthers aus Wasser umkrystallisiert und zur Wägung gebracht. Doch erlaubt dieses Verfahren v. Liebigs keine exakte quantitative Bestimmung. Noch früher verfuhren Wöhler, dann Keller sowie Ure so, daß sie die Hippursäure aus dem stark sauren Harne durch Kälte zum Ausfallen brachten.

Eine zuverlässige quantitative Bestimmung wurde erst 1876 durch die Einführung des Essigäthers als Lösungsmittel der Hippursäure durch Bunge und Schmiedeberg ermöglicht. In Essigäther nämlich ist die Hippursäure 12 mal besser löslich, als in dem von v. Liebig angewandten Schwefeläther. Die ebenfalls in den Essigäther übergehende Benzoësäure entfernten diese Autoren durch Behandeln des Rückstandes mit Petroläther, in dem die Hippursäure vollkommen unlöslich ist. Die rohen Hippursäurekrystalle wurden mit Tierkohle entfärbt, aus Wasser umkrystallisiert und gewogen.

Modifikationen dieser Methode rühren von Ch. Fischer her, der die Hippursäure aus der essigätherischen Lösung mit Chloroform fällt, und von Parker und Lusk, die sich dazu des Benzols bedienen.

Bunge und Schmiedeberg erhielten eine Ausbeute von 92—96%.

Ebenfalls auf der Extraktion der Hippursäure durch Essigäther, aber nicht auf Wägung, sondern auf Bestimmung des Stickstoffgehaltes beruht die Methode von Blumenthal, der dabei an einen Gedanken Salkowskis anknüpfte. Soetbeer unterzog dieses Verfahren einer sehr scharfen Kritik. Wenn zwar Blumenthal die Einwände Soetbeers in den wesentlichsten Punkten zu widerlegen versuchte, so bleibt doch die Tatsache bestehen, daß Blumenthals Methode eine Ausbeute von nur 85% zu ergeben vermag. Wir haben uns dieser Methode nicht bedient, weil es uns, wie weiter unten auseinandergesetzt werden soll, viel eher erwünscht schien, für die Hippursäure zu hohe, als zu niedrige Werte zu erhalten.

Neuere Methoden sind mehr bestrebt, die Hippursäure zu spalten und eine der Komponenten zu bestimmen. Diese Methoden haben sicherlich einen nicht zu unterschätzenden Vorteil. Die Hippursäure unterliegt nämlich sehr leicht der bakteriellen Zersetzung. Schon durch Eindampfen des Harnes bei alkalischer Reaktion kann, wie Velden und Stockvis zeigten, eine Spaltung eintreten. Daher haben schon im Jahre 1878 Jaarsveldt und Stockvis die Hippursäure hydrolysiert und die Benzoësäure durch Wägung bestimmt.

Pfeiffer, Bloch und Riecke bedienten sich der Flüchtigkeit der Benzoësäure mit Wasserdämpfen. Auf demselben Prinzip beruht das Verfahren von Wiechowski. Um andere flüchtige Fettsäuren, die mit der Benzoësäure bei der Wasserdampfstromdestillation übergehen,

zu entfernen, behandelt dieser Autor das Destillat mit Barytwasser. Rem-Picci verfährt ähnlich. Diese sehr exakte Methode — die Fehler betragen bei Mengen von 0,5 g nur wenige Milligramme — ist aber sehr langwierig.

Die Methoden, die in den letzten Jahren angegeben wurden, nehmen die Hydrolyse der Hippursäure schon im Harne selbst vor und extrahieren die Benzoësäure dann. So unterwirft Steenboek den Harn der sauren Hydrolyse und oxydiert dann den Harn zur Entfärbung mit Wasserstoffsuperoxyd in alkalischer Lösung. Eine vollständige Entfärbung wird so nicht erzielt, sondern nur eine höchstens strohgelbe Farbe. Die Phenole werden nach Ansäuern durch Bromwasser ausgefällt, die Benzoësäure nachher mit Äther ausgeschüttelt, und nach Abdestillieren des Äthers in einem besonders konstruierten Glasapparat sublimiert und zur Wägung gebracht.

Verwandt diesem letzteren Verfahren sind die Methoden von Folin und von Hryntschak. Die letztere, wiewohl später erschienen, soll zuerst besprochen werden. Der letztgenannte Autor hydrolysiert mit Natronlauge, oxydiert mit Kaliumpermanganat und entfernt den Braunstein sodann mit Natriumbisulfit und Schwefelsäure und schüttelt die Benzoësäure mit Äther aus. Der Äther wird abdestilliert, die verbleibende Benzoësäure aus Chloroform umkrystallisiert und gewogen.

Wesentlich eleganter ist die Methode von Folin. Wir wollen schon hier bemerken, daß wir im Gegensatz zu Hryntschak mit dem Folinschen Verfahren ganz ausgezeichnete Resultate erhalten haben. Wir können daher (vgl. die Versuche w. u.) dem Wiener Forscher nicht beipflichten, wenn er meint, nur in Folins Händen gäbe diese Methode verwertbare Resultate.

Da wir zur Bestimmung der Gesamtbenzoësäure das Folinsche Verfahren angewandt haben, so sei es in allen Einzelheiten beschrieben.

100 ccm Harn werden mit 10 ccm einer 5 proz. Natronlauge in einer Porzellanschale am Wasserbad zur Trocknung eingedampft. Der Rückstand wird in 20 ccm Wasser gelöst und unter Zusatz von 25 ccm konzentrierter Salpetersäure und von 0,2 g Kupfernitrat in einen Kjeldahlkolben gebracht; man gibt einige Siedesteine hinzu und erhält die Lösung $4^1/_2$ Stunden in gelindem Sieden. Es ist dabei nach unseren Erfahrungen darauf zu achten, daß die Flüssigkeit tatsächlich siedet, weil sonst fehlerhafte Resultate erhalten werden. Zum Zwecke der Kühlung bedient man sich der von Hopkins angegebenen Vorrichtung, die in einem Reagensglas besteht, durch welches kaltes Wasser strömt und das in den Kolbenhals hineinreicht. Nach Beendigung des Kochens wird das Kühlglas mit 28 ccm Wasser abgespült und der Kolbeninhalt in einen Scheidetrichter von 500 ccm Inhalt übergeführt. Man spült mit 25 ccm Wasser nach. Die Lösung wird mit Ammoniumsulfat ge-

sättigt und mit Chloroform ausgeschüttelt, und zwar mit 50, 30, 25 und 20 ccm.

Die vereinigten Chloroformauszüge werden mit einer schwach salzsauren, gesättigten Kochsalzlösung gewaschen und die Benzoësäure mit $^1/_{10}$ n. Natriumalkoholat gegen Phenolphthalëin (1 proz. alkoholische Lösung) titriert.

Beim Waschen der Chloroformauszüge mit der salzauren Kochsalzlösung ist darauf zu achten, daß die Trennung exakt vorgenommen wird. Man verfährt zweckmäßig so, daß man das Chloroform bis auf wenige Tropfen abläßt und die letzten geringen Mengen tropfenweise abfließen läßt. Dabei kontrolliert man die Reaktion mit einem trockenen Lackmuspapier. Man unterbricht das Abfließen, sowie der abfließende Tropfen saure Reaktion zeigt.

Die Bestimmungen wurden selbstverständlich doppelt ausgeführt.

Das Natriumalkoholat stellt man her, indem man die annähernd gewogene Menge metallischen Natriums in absolutem Alkohol löst und auf 1000 ccm auffüllt. Man stellt die Lösung unter Verwendung von Phenolphthalëin als Indikator gegen $^1/_{10}$ n. Schwefelsäure.

Folin erhielt bei seinen Parallelversuchen z. B. folgende Werte:

1. 4,65; 5,30; 7,00; 5,30; 8,60 g Hippursäure
2. 4,70; 5,35; 6,90; 5,25; 8,70 g „

Unsere Versuche haben die gleiche gute Übereinstimmung ergeben. Wir führen einige Resultate unserer Vorversuche als Belege an:

1. 0,05; 7,10; 0,14; 0,04; 0,13 g Hippursäure
2. 0,06; 7,50; 0,15; 0,05; 0,13 g „

Zeigen diese Zahlen, daß die Übereinstimmung der Parallelversuche eine vortreffliche ist, so haben wir uns auch durch Zusatz von bekannten Mengen von Hippursäure zu überzeugen vermocht, daß die quantitative Bestimmung sehr zuverlässig ist. Auch hierfür einige Belegzahlen:

Harn ohne H.-S	Harn + H.-S	Zugesetzte Menge	Erhalten in %
0,04	0,14	0,991	100
0,07	0,16	0,991	90,8

Man sieht also, daß die Resultate an Genauigkeit hinter denen der Methode von Bunge und Schmiedeberg nicht zurückstehen.

Die Folinsche Methode, die wie gesagt uns als zuverlässig und bei einiger Übung keineswegs als besonders schwierig erschien, hat zweifelsohne eine Reihe von Vorteilen.

Erstens wird durch die Verwendung der Salpetersäure der Akt der Hydrolyse mit dem der Entfärbung vereinigt, also Zeit gespart. Zweitens

ist es nicht notwendig, die Benzoësäure auf irgendeine Weise zu isolieren, durch Destillation etwa, oder gar sie zu wägen, weil die Titration in chloroformiger Lösung mit Natriumäthylat dies überlfüssig macht.

Alle diese Methoden, welche die Benzoësäure bestimmen, haben, so elegant und genau sie auch sind, einen Nachteil. Sie müssen überall dort versagen, wo neben der Hippursäure auch freie Benzoësäure im Harne erscheint; also gerade dann, wenn die Hippursäuresynthese unvollkommen abläuft.

Auch dort, wo Benzoësäure in anderer Paarung als mit Glykokoll, etwa als Benzoësäure-Glykuronsäure (s. Magnus-Lewy) auftritt, müssen die Verfahren von Folin, Hryntschak usw. zu irrigen Resultaten führen, wenn man die gesamte Benzoesäure als Hippursäure berechnet.

Nun kam es uns aber gerade darauf an, den Umfang der Hippursäuresynthese zu untersuchen, also ein eventuelles Auftreten freier Benzoësäure nachzuweisen.

Das Verfahren von Blumenthal war für unsere Zwecke nicht verwendbar. Er gibt, wie oben angemerkt wurde, höchstens 85% an. Da aber, wie in der Übersicht über die Physiologie der Hippursäuresynthese unten ausgeführt werden wird, normalerweise Benzoësäure nicht im Harne vorkommt, so dürfte eine Methode, die von vornherein für die Gesamtbenzoësäure höhere Werte ergeben mußte, als für die Hippursäure, nicht angewendet werden — wie das bei Vergleich der Resultate nach Folin und nach Blumenthal der Fall gewesen wäre.

Das Verfahren von Dakin, das nach diesem Autor zuverlässige Resultate für die Hippursäure gibt, ist ziemlich umständlich, und wurde uns überdies zu spät bekannt, als daß wir uns desselben hätten bedienen können.

Wir haben uns deshalb, um sicher Maximalwerte für die Hippursäure zu erhalten, damit begnügt, den Stickstoffgehalt des Essigätherextraktes an dem sauren Harne nach Kjeldahl zu bestimmen und denselben als Hippursäure zu berechnen.

Wir sind uns vollkommen bewußt, daß wir dabei andere Substanzen mit bestimmt haben, die vielleicht der Hippursäure nicht einmal nahe stehen. Andererseits wissen wir aus den Versuchen von Bunge und Schmiedeberg, daß es gelingt, mittels Essigäthers die Hippursäure quantitativ zu extrahieren, wie das auch Sörensen und Henriquez (s. w. u.) ausführen. Wir gingen folgendermaßen vor:

Der stark angesäuerte Harn (50 ccm) wird einmal mit 75 ccm und 5 mal mit je 50 ccm Essigäther ausgeschüttelt; die essigätherischen Auszüge werden vereinigt, mit Wasser gewaschen und der Essigäther abdestilliert. Der Rückstand wird der Kjeldahlschen Stickstoffbestimmung unterworfen. Es empfiehlt sich dabei, den Rückstand in einer nicht

zu geringen Menge Wasser (20 ccm) aufzulösen und dann erst die Schwefelsäure zuzusetzen, weil dadurch nach unseren Erfahrungen das lästige Schäumen und das Anlegen kohliger Partikelchen an den Kolbenwandungen vermieden werden kann.

Die Verwendung gemessener und gleicher Mengen Essigäther ist wichtig, um gleichmäßige Resultate zu erhalten. Eventuell sich bildende Emulsionen können durch Zusatz einiger Tropfen Alkohol behoben werden.

Versuche, die fremden Beimengungen aus dem Essigätherrückstand zu entfernen, schlugen fehl. Wie aber aus unseren Versuchsprotokollen hervorgehen wird, wurden auch bei Berechnung des Stickstoffgehaltes des Essigätherextraktes als Hippursäure bedeutende Abweichungen von der Norm gefunden, die dadurch nur um so gesicherter sind.

Es ist zwar von Sörensen und Henriques eine Methode der Hippursäurebestimmung angegeben worden, die hätte verwendet werden können. Diese Autoren extrahieren mit Essigäther, hydrolysieren den Rückstand mit Salzsäure und bestimmen das Glykokoll mittels der Formoltitration nach Sörensen. Doch hat uns diese Methode nur ganz unzuverlässige Resultate ergeben.

Versuche, die wir angestellt haben, um die Hippursäure mittels Eisenchlorid oder Kobaltsalzen zu fällen, schlugen ebenso fehl wie die Bestimmung des Glykokolls mit Naphthylisocyanat (nach Neuberg).

Im folgenden seien nun vergleichende Bestimmungen angeführt, die mit der Folinschen Methode einerseits, der Stickstoffbestimmung im Essigätherextrakt andererseits angestellt wurden.

Zunächst überzeugten wir uns, daß zugesetzte Hippursäure quantitativ zurückerhalten wird. So ergab z. B. ein Versuch:

Harn ohne Zusatz:	0,09 g	Hippursäure
„ mit „ :	0,14 g	„
Differenz:	0,05 g	„

Es waren 0,049 g Hippursäure zugesetzt worden. Die Ausbeute beträgt also 100%. Ähnlich fielen auch die übrigen Versuche aus, so daß wir von deren Mitteilung glauben, absehen zu können.

Über die Übereinstimmung der Resultate nach Folin und der Essigätherextraktionen orientiert die nachstehende Tabelle:

Folin	0,06;	0,05;	0,05;	0,04
Eg. Ae.	0,10;	0,06;	0,06;	0,06

Man sieht also, daß ganz der Voraussetzung entsprechend die Zahlen der zweiten Reihe etwas höher ausfallen, als die der ersten — zugleich ein Hinweis darauf, daß in normalen Harnen freie Benzoësäure oder solche, die nicht an Glykokoll, sondern anderweitig gebunden wäre, in merklichen Mengen nicht vorkommt.

Der Gesamtstickstoff des Harnes wurde in üblicher Weise nach Kjeldahl bestimmt. Auch diese Bestimmung wurde doppelt vorgenommen.

Der Gang des Versuches gestaltet sich also, um dies kurz zusammenzufassen, derart, daß nach der Messung der Harnmenge und Bestimmung des spezifischen Gewichtes, der Reaktion usw. die für die Folinsche Methode notwendigen 100 ccm Harn (doppelt) in Porzellanschalen eingemessen und mit Natronlauge versetzt wurden.

Während diese Portionen eindampften, wurden 50 ccm (ebenfalls doppelt) in der beschriebenen Weise der Extraktion mit Essigäther unterworfen und in je 5 ccm Harn der Gesamtstickstoff in Parallelbestimmungen ermittelt.

Während des Kochens des Folinschen Reaktionsgemisches mit Salpetersäure konnte der Essigäther abdestilliert werden. Auf diese Weise ist es möglich, die ziemlich komplizierten Bestimmungen in 24 Stunden zu beenden.

Den Zweck der einzelnen Bestimmungen haben wir oben bereits besprochen. Es sei der Deutlichkeit halber noch einmal bemerkt, daß die Methode nach Folin uns Werte gibt für die Gesamtbenzoësäure, das heißt, die an Glykokoll und vielleicht an andere Stoffe gebundene und die freie Säure. Die Stickstoffbestimmungen im Essigätherextrakt liefern Maximalwerte für die Hippursäure.

Im folgenden sollen die Zahlen nach Folin kurz als Folin-Werte für Benzoësäure und Hippursäure, die aus der Stickstoffbestimmung im Essigäther berechneten als Kjeldahl-Werte bezeichnet werden.

Die in dem Laboratorium geübte Methode des Harnsammelns wurde schon mehrfach beschrieben, so daß ein weiteres Eingehen überflüssig erscheint (vgl. z. B. Kempner S. 486).

Endlich sind noch über die Art der Benzoësäuredarreichung einige Worte zu sagen. Dieselbe wurde als benzoësaures Natrium in Oblaten gegeben, und zwar zum Frühstück.

Die gegebenen Mengen waren relativ geringe. Es wird von Wiechowski angegeben, daß Kaninchen bei Dosen über 0,8 g Benzoësäure pro kg Tier Zeichen einer Schädigung erkennen lassen, und zwar treten auch bei subcutaner Injektion Diarrhöen auf[1]). Für den Menschen sollen nach Kobert erst Mengen, die 2% des Körpergewichtes ausmachen, tödlich sein. Es wurden manchmal Erosionen der Magenschleimhaut beobachtet.

Wir haben Mengen von 0,8, 1,6, 2,4 und 4,0 g Natriumbenzoat verabreicht. Nennenswerte Störungen haben wir nicht zu verzeichnen gehabt. Nur bei einem Kranken (s. w. u.) trat nach Dosen von 2,4 g

[1]) Auf die diuretische und Stoffwechselwirkung der Benzoësäure kommen wir später noch zu sprechen.

gelegentlich Erbrechen ein, das aber nicht mit Sicherheit auf die Wirkung der Benzoësäure bezogen werden kann[1]).

Die Kranken wurden bei einer Nahrung von bekannter Zusammensetzung gehalten, von der man annehmen konnte, daß sie benzoesäurefrei war. Es handelt sich also bei unseren Bestimmungen durchweg um „endogene" Hippur- bzw. Benzoësäure, mit Ausnahme natürlich der Tage, an denen Benzoësäure verfüttert wurde.

Vorkommen und Physiologie der Hippursäure.

Im normalen Harne des Menschen dürfte Benzoësäure nicht vorkommen; die mit der Nahrung aufgenommene oder aus derselben durch Darmfäulnis entstandene Benzoesäure geht restlos in Hippursäure über.

Benzoësäure findet sich in fast allen vegetabilischen Nahrungsstoffen mit Ausnahme der Cerealien, die ja größtenteils aus Kohlehydraten bestehen. Auch eine Reihe anderer aromatischer Säuren wird zu Benzoësäure abgebaut, z. B. Chinasäure und Zimtsäure. Dies war schon Meißner und Shepard bekannt, welche daher nachdrücklich auf den Unterschied zwischen Pflanzen- und Fleischfresser hinwiesen. Dem Gesetze der Oxydation am β-Kohlenstoffe von Knoop zufolge werden alle aromatischen Säuren mit unverzweigter Seitenkette und ungerader Kohlenstoffzahl zu Benzoësäure oxydiert.

Auch im Harne hungernder Organismen findet sich Hippursäure, daher auch andere Quellen der Benzoësäure vorhanden sein müssen. Und zwar ist es die Phenylpropionsäure, welche aus dem Phenylalanin und Tyrosin des Eiweißes stammt, die zu Benzoesäure oxydiert wird. Phenylalanin scheint im normalen Stoffwechsel vollständig zerstört zu werden (Wiechowski), während die daraus durch Desaminierung bei der Darmfäulnis entstandene Phenylpropionsäure nach erfolgter Resorption leicht zu Benzoësäure oxydiert wird, wie das schon Schultze und Barbieri zeigten. Bei direkter Verfütterung von Phenylpropionsäure fand Tappeiner im Harne Hippursäure.

Die Bedeutung der Fäulnis für die Hippursäureausscheidung geht auch aus der Wirkung von Kalomel, welcher die bakteriellen Zersetzungen hemmt, hervor, wie Baumann schon bemerkt hat.

„Deshalb würden Hippursäurebestimmungen wohl nur bei genauer Berücksichtigung der Ernährungsweise für Beurteilung der Darmfäulnis verwertbar sein" (Gerhardt S. 139), welchem Umstande wir durch die Wahl unserer Krankenkost Rechnung getragen haben. Die Hippursäure ist bei Kartoffel- oder Milchdiät, die beide nur eine geringe Darmfäulnis bewirken, vermindert oder fehlt vollkommen (Salkowski, Schröder, Levin, Velde).

[1]) Nach Brugsch soll übrigens benzoësaures Natrium nicht die gleiche Toxizität besitzen wie die freie Säure.

Die Frage, ob normalerweise Benzoësäure im Harn erscheint, ist nicht für alle Organismen einheitlich zu beantworten. Sie ist von großer Wichtigkeit deshalb, weil — insbesondere bei größeren Harnmengen — die Resultate der Hippursäurebestimmung dann, wenn man die Methode von Folin oder eine ähnliche anwendet und also die Hippursäure aus der Gesamtbenzoesäure berechnet, die Werte zu hoch ausfallen würden; zweitens weil die Beurteilung von Störungen der Synthese eine wesentlich andere würde, wenn schon in der Norm die Paarung unvollständig verliefe.

Beim Kaninchen fanden Weyl und Anrep freie Benzoësäure. Sie bestimmten die Substanz gewichtsanalytisch. Da vermutlich die Benzoësäure mit Indigo, flüchtigen Säuren u. a. Stoffen verunreinigt war, sind ihre Werte zu hoch ausgefallen. Erst Salkowski konnte bei Verarbeitung von 2 Liter Harn die Benzoësäure zweifellos rein darstellen; doch ist bei der Aufarbeitung so großer Harnmengen die Zersetzung schwer zu vermeiden.

Es ist nämlich zu bedenken, daß die Hippursäure bei der bakteriellen, alkalischen Harngärung außerordentlich leicht gespalten wird. Die ersten Beobachtungen darüber stammen von Velde und Stockvis. Dieser Umstand der leichten Zersetzlichkeit ist wohl die Ursache, warum ältere Arbeiten meist die Anwesenheit freier Benzoësäure konstatieren.

Mit Sicherheit bewies Wiechowski das tatsächliche Vorkommen freier Benzoësäure im Harne des Kaninchens; die Mengen schwanken zwischen 3 und 4 mg.

Beim Menschen hat Fejgin im Hunger 0,1 g freie Benzoësäure in der Tagesmenge gefunden; doch will er selbst nicht entscheiden, ob nicht etwa Zersetzung vorgelegen habe. Dieser vereinzelte Befund hat weiterhin keine Bestätigung gefunden. Insonderheit hat Dakin sowohl bei gewöhnlicher Ernährung als nach Verfütterung von Benzoësäure die Säure im Harne stets vermißt.

Demnach hängt die Menge der Hippursäure des Harnes ab von der vorhandenen Benzoësäure, solange die disponible Menge Glykokoll zur Paarung ausreicht. Normalerweise ist dies wohl stets der Fall, da nach Embden der Gesunde im Harne Glykokoll ausscheidet.

In den älteren Arbeiten findet man Angaben über die Größe der Hippursäureausscheidung, die sich zwischen 0,169—2,17 in 24 Stunden bewegen. Salkowski bestimmte die freie Hippursäure beim Hunde im Hunger, bei Fleischfutter und nach Darmunterbindung und bekam 0,053—0,204 in 24 Stunden.

Velde sowie Schröder fanden beim Gesunden überhaupt keine Hippursäure. Beim Menschen werden nach Hammarsten im Durchschnitt 0,7 g pro die, nach Rem-Picci 0,24 g ausgeschieden. Levin fand bei gemischter Kost für den Menschen Werte zwischen 0,1 und 0,3 g.

Im Durchschnitt kann man für den Menschen eine Ausscheidung von 0,7—1,3 g, für den Pflanzenfresser von 1,2—2,7 g in 24 Stunden annehmen (vgl. aber darüber das oben über den Einfluß der Ernährung Gesagte).

Daran anschließend ist die Frage nach dem Umfange der Synthese zu erörtern, d. h. die Frage, ob eingeführte Benzoësäure quantitativ als Hippursäure ausgeschieden wird. Schon im Jahre 1845 zeigte Marchand, daß die eingeführte Benzoësäure nicht quantitativ (als Hippursäure) ausgeschieden wird. Ein Teil der Benzoësäure wird oxydiert und nicht zur Synthese verbraucht.

Nach Verfütterung von 5,0 g Benzoësäure wurden ausgeschieden 5,1 g Hippursäure (statt 7,3 g).

Nach Verfütterung von 30 g Benzoësäure wurden ausgeschieden 39,2 g Hippursäure (statt 44,01 g).

Freilich ist es unklar, wieviel von diesen Verlusten auf Rechnung der methodischen Unvollkommenheiten zu setzen ist.

Meißner und Shepard hielten die Bernsteinsäure für das Produkt dieser Oxydation. Jaarsveld und Stockvis fanden beim Menschen von 50—60% der per os eingeführten Benzoësäure als Hippursäure wieder. Wiener findet bei größeren Dosen (1,5 pro Kilo) ein Defizit. Er arbeitete an Kaninchen.

Wiechowski, der Benzoësäure subcutan verabreichte, glaubte ein Defizit bis zu 45% zu beobachten; je größer die eingeführte Dosis ist, desto größer ist das Defizit. Das Defizit ist nach Wiechowski eine Funktion der Hippursäuresynthese, d. h. bei gleicher Dosis pro Kilo zugeführter Benzoësäure scheiden Kaninchen um so weniger Hippursäure aus, je weniger Glykokoll sie mit Benzoësäure zu paaren vermögen. Identisch sind die Angaben für den Hammel bei Magnus-Lewy. Ebenso konstatieren Brugsch und Hirsch Verluste beim Hunde und bei Menschen (Brugsch und Tsuchija); es wurden 30 g benzoësaures Natrium verfüttert und nur 11 g in Form von Hippursäure aus dem Harn zurückerhalten.

Geradeso wie bei Verfütterung von Benzoësäure die Paarung nicht vollkommen verläuft — wenigstens wenn hinlänglich große Mengen gegeben werden —, werden auch die Oxybenzoësäuren, z. B. Salicylsäure, nicht restlos als Paarlinge mit Glykokoll ausgeschieden. (Nach Kunkel werden nur etwa 20% gepaart.) Hierin unterscheidet sich die Paarung mit Glykokoll nicht von sonstigen Synthesen, da z. B. auch die Synthese der gepaarten Glykuronsäure nicht quantitativ erfolgt.

Nach Wiechowski ist der Umfang der Hippursäuresynthese individuellen Schwankungen unterworfen, aber bei ein und demselben Individuum bei gleichmäßiger Zufuhr von Benzoësäure konstant und von der Größe des Stickstoffumsatzes nicht abhängig.

Im Gegensatz hierzu fanden Schröder — in einem Selbstversuch — und auch Velde und Stockvis, daß die Synthese vollständig quantitativ verlaufe. Dieselben Angaben fanden sich bei Jaarsveld und Stockvis, Hoffmann (Selbstversuch), Sprengel, Schmiedeberg, wo gleichzeitig Glykokoll zugeführt wurde. In der 2. Auflage der Vorlesungen über Pharmakologie von Binz lesen wir (S. 594): „Bei Einführung von Benzoësäure in den normalen Organismus wird stets nur Hippursäure ausgeschieden, selbst wenn solche Mengen einverleibt werden, daß sie schwere toxische Symptome hervorrufen.“ In guter Übereinstimmung mit Binz stehen die Arbeiten der letzten Zeit. So findet Weintraud nach Darreichung selbst von 24 g benzoësaurem Natrium nur Spuren freier Benzoësäure, vermutlich durch nachträgliche Zersetzung entstanden. Praktisch wird die gesamte Benzoësäure als Hippursäure ausgeschieden.

Lewinsky fand auch bei Verfütterung bis zu 40 g Natriumbenzoat ausschließlich Hippursäure. Brugsch hat diese Arbeit scharf angegriffen. Er sieht die Fehlerquellen darin, daß Lewinsky Carbol als Desinfiziens den Harnen zugesetzt hatte. Wenn auch ein Teil desselben beim Eindampfen entweiche, so gehe doch der größte Teil in den Extrakt über und fälsche das Resultat im Sinne höherer Werte. Trotzdem ist die Angabe von Lewinsky neuerlich mit einer ganz anderen Methode, bei der die Hippursäure als solche bestimmt wurde, bestätigt worden, und zwar von Dakin. Bei Verfütterung von 20 g benzoësaurem Natrium bekam er 19,2 g als Hippursäure ausgeschieden.

Zusammenfassend läßt sich wohl sagen, daß nicht allzu große Mengen Benzoësäure vom gesunden Menschen restlos zu Hippursäure gepaart werden. Freie Benzoësäure findet sich im normalen Harne, wenn überhaupt, so nur in sehr geringen Mengen. Dakin hat z. B. sie vollkommen vermißt.

Brugschs Annahme, daß auch beim Menschen ein großer Teil der Benzoësäure in anderer Paarung als mit Glykokoll auftrete, scheint uns nicht gerechtfertigt. Wir wollen hier in eine Kritik der Arbeiten von Brugsch nicht eintreten; es sei nur darauf verwiesen, daß neuere Untersuchungen und auch die unseren eine solche Diskrepanz zwischen Hippursäurewerten und Benzoësäurewerten, wie Brugsch sie fand, nicht erkennen lassen. Für den Hammel hat allerdings Magnus-Levy feststellen können, daß ein Teil der Benzoësäure in Gestalt der Benzoësäure-Glykuronsäure im Harn erscheint. Doch ist diese Verbindung beim Menschen nicht gefunden worden. Dakin bemerkt vielmehr ausdrücklich, daß er nach Benzoësäuredarreichung eine merkliche Vermehrung der Glykuronsäure nicht konstatieren konnte. (Brugsch berechnet die Menge Benzoësäure-Glykuronsäure aus dem Defizit zwischen Benzoësäure und Hippursäure.)

Auf die sonstigen Fragen physiologischer Natur, den Ort der Synthese, ihren Mechanismus und die sehr bedeutsame Herkunft des zur Paarung verwandten Glykokolls kommen wir später bei der Diskussion unserer Versuchsergebnisse zu sprechen.

Pathologie und Hippursäure.

Da, wie noch zu erörtern sein wird, die Niere vermutlich den Hauptort der Hippursäuresynthese bildet, wollen wir mit der Besprechung der Nierenkrankheiten beginnen.

Nach Bunge und Schmiedeberg (1876) muß für den ungestörten Ablauf der Synthese das Nierengewebe intakt sein. Versuche mit gehackten Nieren ergaben negative Resultate. Hoffmann schloß sich dieser Auffassung an. Durch Chinindarreichung wird die Niere geschädigt, die Hippursäureausscheidung vermindert. Man dürfe annehmen, daß diese Wirkung des Chinins auf die Hippursäureausscheidung mit der Nierenläsion zusammenhängt. Vielleicht würde bei einer Vergiftung mit genügend hohen Dosen Chinin die Synthese ganz versagen. In der großen Arbeit von Jaarsveld und Stockvis finden wir folgende Angaben:

Beim Gesunden wird die ganze Benzoësäure als Hippursäure ausgeschieden.

Bei interstitieller Nephritis: Synthese herabgesetzt.

Bei parenchymatöser Nephritis: fast aufgehobem.

Der Ort der Synthese sei wahrscheinlich das Parenchym der Niere.

Kronecker stellte fest, daß bei interstitieller Nephritis die Synthese stark beeinträchtigt sei[1]), hingegen bei akuter parenchymatöser Nephritis (?) fast die ganze Benzoësäure als Hippursäure ausgeschieden werde.

Der Schluß Jaarsvelds, daß nur Degeneration des Parenchyms die Synthese herabsetze, ist nach Kronecker nicht richtig; seiner Ansicht nach beschränkt wahrscheinlich jede Nephritis die Synthese und zwar desto mehr, je schwerer die Degeneration ist. Ob mehr oder weniger Hippursäure ausgeschieden werde, hänge davon ab, ob in der Zeiteinheit in der Niere mehr gebildet oder mehr gespalten werde (Histozymwirkung vgl. w. u.). Möglicherweise sei bei Nierenaffektion die Spaltung vermehrt. Außerdem meint Kronecker, es komme mehr auf die Schwere, wie auf die Art der Erkrankung an.

Rem-Picci sprach sich dahin aus, daß der Normale in 24 Stunden spontan etwa nur 0,24 g Hippursäure bilde. Bei Einfuhr von 0,5 g Benzoësäure sei die Hippursäureausscheidung vermehrt, aber man

[1]) Beispiel: am 9. II. 0,5 B. Na verfüttert
am 10. II. im Harn 74% Hippursäure (0,3 g)
26% Benzoësäure (0,1 g).

bekomme doch ein Defizit, da auch am Nachtage noch Hippursäure ausgeschieden werde. Bei Kranken (chronische Nephritis und Schrumpfniere) werde nach Darreichung von 0,5 g Benzoësäure fast alles als Hippursäure ausgeschieden, — im Gegensatz zum Gesunden. Bei akuter Nephritis liegen ungefähr die gleichen Verhältnisse vor wie beim Normalen.

Lewin fand im Gegensatz zu diesen Autoren eine gesteigerte Ausscheidung bei Nephritis (4 Fälle von interstitieller Nephritis, 1 Fall von Amyloidniere). Allerdings fehlen in Lewins Arbeit irgendwelche Kontrollversuche. Nach Lewinsky ist bei parenchymatöser chronischer Nephritis bei Verfütterung von 12 g Benzoësäure die Paarung intakt; bei Schrumpfniere werden nach Verfütterung von 9 g Benzoësäure nur Spuren freier Benzoësäure, der Rest als Hippursäure gefunden. Es kommt nach diesem Autor also doch auf die Art der Erkrankung an. Bei den Nephritisformen ist gemeinsam eine verzögerte Ausscheidung der Substanz.

Um über die, wie man sieht, sehr widersprechenden Meinungen ein Urteil zu gewinnen, untersuchte im Jahre 1911 Hoffmann die Hippursäuresynthese bei experimenteller Nephritis. Diese erzeugte er durch Vergiftung mit Kaliumbichromat, Cantharidin, Uran und Phosphor. Er konnte eine Beeinträchtigung der Synthese nicht konstatieren. Hoffmann meint daher, daß Entzündungsprozesse des Nierengewebes keinen Einfluß auf die Synthese haben können. Die Synthese sei ein fermentativer Prozeß und die Fermente wirkten entweder auch bei Entzündungen oder sie blieben herdweise intakt. Man ist also, um alles zusammenzufassen, in der letzten Zeit geneigt, den Einfluß der Nierenaffektion auf die Hippursäure zu leugnen. Die alte Angabe kann höchstwahrscheinlich, wie auch bei der Besprechung der Physiologie schon bemerkt wurde, auf die technischen Fehler zurückgeführt werden, auf die Velde und Stockvis hingewiesen haben: vor allem die leichte Zersetzung der Hippursäure außerhalb des Organismus. Insbesondere besteht diese Gefahr bei eiweißhaltigen Harnen, womit ja bei Nierenaffektionen sicher zu rechnen ist. Außerdem ist es denkbar, daß die theoretische Anschauung, die der Annahme einer Störung der Hippursäuresynthese bei Nephritiden zugrunde liegt, für den Menschen nicht zutrifft, da bei ihm vielleicht nicht nur die Niere bei der Synthese in Betracht kommt.

Über den Einfluß des Fiebers auf die Hippursäuresynthese haben Weyl und Anrep auf Grund von Tierversuchen angegeben, daß die freie Benzoësäure vermehrt, die Hippursäure vermindert, die Synthese also gestört sei; Zufuhr von Glykokoll blieb ohne Einfluß auf dieses Verhalten. Weil und Anrep haben ihre Bestimmungen an einem einzigen Tage vorgenommen und es mag vielleicht weniger eine Hemmung

der Synthese, als eine Ausscheidungsstörung, eine Verzögerung vorgelegen haben. Der Befund einer Vermehrung der Benzoësäure würde allerdings dadurch nicht erklärt. Beim Menschen fand hingegen Levin eine Steigerung der Hippursäureausscheidung im Fieber. Wenn auch Levin seine Versuche über mehrere Tage ausdehnte und daher verlässigere Resultate gewinnen konnte, so ist doch zu bemerken, daß seine Versuchsprotokolle immerhin einige wünschenswerte Angaben vermissen lassen, so vor allem solche über die Gesamtstickstoffausscheidung. Minkowski bestreitet das Vorkommen freier Benzoësäure bei Fieber. Jedenfalls bedürfte die Frage weiterer Klärung. Sie kommt für unsere Versuche nicht in Betracht, da keiner unserer Kranken Temperatursteigerungen aufwies.

Bei Geisteskrankheiten scheint bisher nur Kauffmann die Hippursäuresynthese untersucht zu haben.

Dieser Autor hat eine große Ungleichmäßigkeit der Hippursäureausscheidung bei progressiver Paralyse gefunden und nicht selten das Auftreten freier Benzoësäure. Freilich ist zu bemerken, daß er recht häufig mit alkalischen Harnen arbeitete, und daher eine Zersetzung der Hippursäure nicht auszuschließen ist. Das Erscheinen freier Säure kann daher nicht als sicher angesehen werden. Doch auch an Tagen, an welchen der Urin sauer reagierte, trat diese Erscheinung zuweilen auf; ob dabei Zersetzung vollkommen, auch während der Verarbeitung (nach Bunge-Schmiedeberg) ausgeschlossen ist, muß dahingestellt bleiben. Die Aufbewahrungs- und Konservierungsmethode, deren Kauffmann sich bediente, ist keine ganz zuverlässige (vgl. Allers).

Kauffmann hat seinen Versuchspersonen 0,5 g Benzoësäure gegeben. Irgendwelche Berechnungen der Paarung hat er nicht aufgestellt. Hingegen ist eine Verzögerung der Ausscheidung aus seinen Tabellen deutlich zu entnehmen.

Bei einem Epileptiker fand Kauffmann keine freie Benzoësäure. Bei einem anderen wurde sie ebenfalls vermißt, hingegen eine ganz ungewöhnliche Menge Hippursäure (11. 2977 g für die Tagesmenge) bestimmt. Kauffmann steht dieser Zahl skeptisch gegenüber (wir verweisen auf unsere Tabelle VIII). Zugeführte Benzoësäure wurde quantitativ gepaart.

Versuchs-Protokolle.

Als Versuchspersonen dienten vier Fälle von progressiver Paralyse. Da bei allen diesen die Diagnose klinisch und serologisch einwandfrei festgestellt war, glauben wir von einer Mitteilung der Krankengeschichten absehen zu können. Gelegentliche Bemerkungen über den Krankheitsverlauf sollen in die Erörterung der Versuchsergebnisse eingeschaltet werden.

Die erhaltenen Zahlen sind in Tabellen angeordnet. In diesen er-

scheinen das Körpergewicht, die Harnmenge und die Gesamtstickstoffausscheidung; ferner die Resultate der Bestimmung nach Folin sowohl als Hippursäure, als auch als Benzoësäure berechnet; ebenso sind die Ergebnisse der Essigätherextraktion dargestellt, die der Kürze halber als „Kjeldahlverfahren" bezeichnet werden soll. Die diesen Berechnungen zugrunde liegende Stickstoffzahl des Essigätherextraktes wird besonders verzeichnet und auch als Prozente des Gesamtstickstoffes berechnet. Zwei Kolumnen bringen die nach Folin und die mit dem „Kjeldahlverfahren" erhaltenen Werte für die Gesamtbenzoësäure in Beziehung zur Stickstoffausscheidung. Wir werden sehen, daß diese Relation insbesondere in ihrer kurvenmäßigen Darstellung geeignet ist, die vorliegenden Verhältnisse klar herauszustellen. Schließlich ist in der letzten Kolumne die nicht zu Hippursäure gepaarte Benzoësäure in Prozenten der Gesamtbenzoësäure ausgedrückt. Sämtliche Werte sind für die Tagesmenge berechnet. Die pathologischen Werte sind durch halbfetten Druck hervorgehoben.

Fall 1.

Der erste Versuch (Tabellen I—IV) läßt sich in vier Versuchsperioden zerlegen. Die erste, 10 Tage lang, umfaßt Versuche bei frei gewählter, gemischter Kost und sollte uns vornehmlich über das Verhalten von Benzoësäure und Hippursäure unter gewöhnlichen Bedingungen instruieren. Eine gewisse Störung erwuchs durch die an diesem Kranken vorgenommenen intravenösen Salvarsaninjektionen (am 3. und 10. Versuchstage).

Diese erste Versuchsperiode haben wir in die Kurvendarstellung nicht aufgenommen, weil die Ungleichmäßigkeit der Stickstoffausscheidung hier offenbar von der Nahrungsaufnahme abhängt und irgend weitgehendere Schlüsse hier wohl nicht gewonnen werden können.

Tabelle I.

Datum	Gewicht	Harnmenge in ccm	Spez. Gew.	Flüssigkeit	Ges.-N in g	Folin		Kjeldahl		Ges.-N Eg-Ac	% Eg-Ac-N	Ges.-N zu HS Folin	Ges.-N zu HS Kjeldahl	BS als % der Ges.-HS	Bemerkungen
						Ges.-HS	Ges.-BS	Ges.-HS	Ges.-BS						
1.	69,7	1350	1021	—	12,86	0,81	0,55	1,49	1,013	0,116	0,90	15,88	8,63	100	
2.	—	1200	1022	—	12,20	0,72	0,49	1,08	0,734	0,084	0,69	16,94	11,30	100	
3.	—	1180	1021	—	8,39	**1,18**	**0,80**	**0,47**	**0,320**	0,036	0,43	7,11	17,85	**40**	Salvarsan am 2. Tag
4.	—	760	1024	—	10,38	0,43	0,29	0,61	0,415	0,048	0,46	24,14	17,01	100	
5.	—	1460	1013	—	10,87	0,73	0,50	1,31	0,891	0,102	0,93	14,89	8,30	100	
6.	70,2	1400	1014	—	5,52	0,70	0,48	1,12	0,762	0,087	1,57	7,89	4,93	100	
7.	—	1275	1022	—	4,79	0,89	0,61	1,14	0,775	0,089	1,85	5,38	4,20	100	
8.	—	1500	1015	—	—	1,05	0,71	1,20	0,816	0,094	—	—	—	100	
9.	—	1584	1016	—	5,45	0,95	0,65	1,11	0,755	0,087	1,59	5,74	4,91	100	
10.	—	660	1025	—	7,67	**0,99**	**0,67**	**0,73**	**0,496**	0,057	0,74	7,75	10,51	**74**	Salvars. am 9. Tag

Aus der Tabelle I sind folgende Punkte hervorzuheben:

Mit Ausnahme der beiden Salvarsantage sehen wir, daß der Kjeldahlwert der Gesamtbenzoësäure den der nach Folin gefundenen beträchtlich übersteigt. Jedenfalls war also freie Benzoësäure in merklichen Mengen nicht vorhanden. Dementsprechend ist auch an allen diesen Tagen der Quotient: Gesamtstickstoff zu Hippursäure nach Folin größer als der zu Hippursäure nach Kjeldahl.

In den beiden Salvarsantagen ändert sich dieses Verhalten. Der Benzoësäurewert nach Folin steigt erheblich an und übertrifft den Kjeldahlwert; das gleiche Verhalten findet sich, wenn auch schwächer ausgeprägt, an dem Nachtage der ersten Salvarsaninjektion. Bemerkenswert scheint es auch, daß an den Salvarsantagen der prozentuale Wert des Stickstoffgehaltes im Essigätherextrakt, bezogen auf den Gesamtstickstoff absinkt. Werte von 0,43 und 0,46 Prozent werden an keinem anderen Tage erreicht.

Ein Parallelismus von Stickstoff- und Benzoë- bzw. Hippursäureausscheidung läßt sich nicht konstatieren.

Tabelle II.

Datum	Gewicht	Harnmenge	Spez. Gew.	Flüssigkeit	Ges.-N	Folin		Kjeldahl		Ges.-N Eg-Ae	% Eg-Ae-N	Ges.-N zu HS Folin	Ges.-N zu HS Kjeldahl	% BS als HS	Bemerkungen
						Ges.-HS	Ges.-BS	Ges.-HS	Ges.-BS						
1	69,2	560	1021	—	5,135	0,39	0,27	0,56	0,381	0,044	0,86	13,17	9,17	100	
2	—	860	1028	—	11,155	**1,03**	**0,70**	**0,77**	**0,524**	0,060	0,54	10,83	14,49	**74**	
3	—	425	1031	—	2,857	0,47	0,32	0,56	0,381	0,044	1,54	6,08	5,10	100	
4	—	450	1031	—	8,190	**0,85**	**0,58**	**0,68**	**0,462**	0,053	0,65	9,64	12,04	**69,8**	am 3. Tag Sal-
5	—	520	1030	—	8,736	**0,83**	**0,56**	**0,73**	**0,496**	0,057	0,65	10,53	11,97	**88,5**	[varsan
6	—	547	1029	—	8,335	0,49	0,33	0,71	0,483	0,055	0,66	17,01	11,74	100	

Mit Beginn der zweiten Versuchsperiode wurde der Kranke auf konstante Nahrung gesetzt und zwar erhielt er eine Milch-Kohlenhydratdiät, die einen Stickstoffgehalt von 8,4 g repräsentierte. Es scheint, daß der Kranke einige Zeit braucht, um sich auf diese Stickstoffmenge einzustellen. Nicht als ob dieselbe etwa zu gering wäre, aber es besteht, wie Kauffmann und auch Allers hervorgehoben haben, bei den Paralytikern überhaupt eine Unfähigkeit, sich sofort Änderungen der Stickstoffaufnahme anzupassen.

So sieht man denn zunächst eine Retention (Ausfuhr von nur 5,13 g), dann eine Mehrausfuhr von 11,15 g, wiederum eine Retention, die sogar sehr erheblich ist (Ausscheidung von 2,8 g), bis die Ausscheidung sich endlich auf etwa 8 g einstellt. Es ist aber die Frage aufzuwerfen, ob diese Schwankungen nicht mit solchen der Harnmenge zusammenhängen könnten.

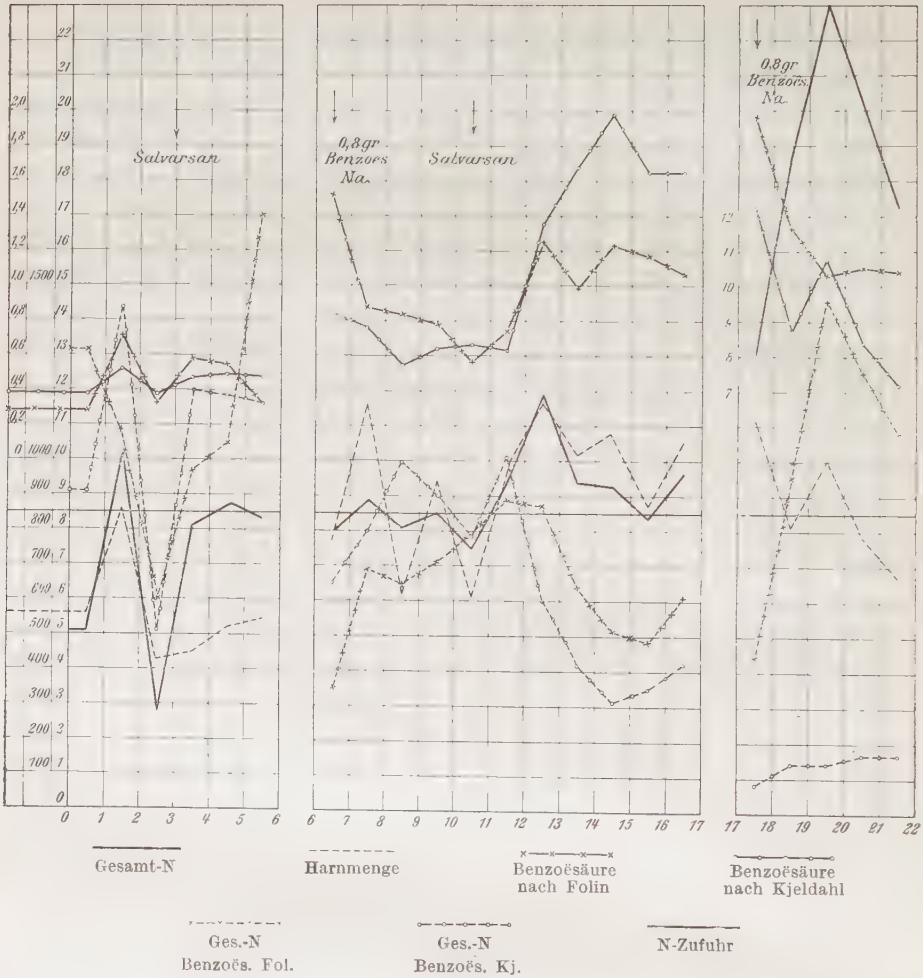


Fig. 1.

Betrachtet man auf Figur 1 die Kurven für die Stickstoffausscheidung und die Harnmenge, so sieht man in der Tat ein ziemlich ausgeprägtes Parallelgehen der beiden. Es ist also möglich, daß es sich hier zum Teil um kausale Zusammenhänge handelt.

Es darf aber nicht ohne weiteres als feststehend angesehen werden, daß die Verschiebungen der Wasserausscheidung das primäre Phänomen abgeben. Diese Frage eingehender zu diskutieren, ist nicht unsere Aufgabe. Wir lassen daher die Entscheidung dahingestellt.

Über die Hippursäureausscheidung ist zu sagen, daß die Zahlen am ersten, dritten und letzten Tage dieser Periode das gleiche, normale Ver-

halten zeigen, wie in der ersten. Der vierte Tag, dem eine Salvarsaninjektion vorangegangen war, und der folgende lassen wiederum die Verschiebung der Werte zugunsten der Gesamtbenzoësäure nach Folin erkennen. Eine Unregelmäßigkeit erscheint am zweiten Tage, an dem, ohne daß an den Versuchsbedingungen etwas geändert worden wäre, der Folinwert den Kjeldahlwert übertrifft. Die Zahlen für die Benzoësäure betragen 0,700 und 0,524 g; es müssen also zumindest 0,176 g oder 18% der Gesamtbenzoësäure nicht an Glykokoll gepaart gewesen sein.

Diesmal tritt auf die Salvarsaninjektion keine derartige Verminderung des prozentualen Stickstoffwertes für den Essigätherextrakt ein, wie in der ersten Periode.

Es ist hervorzuheben, was an den Kurven besonders deutlich wird, daß die Werte für die Benzoësäure nach Folin die Schwankungen der Stickstoffausscheidung ziemlich getreu mitmachen. Es verdient das Beachtung, weil die Autoren (s. o.) einen Zusammenhang der Hippursäureausscheidung und des Eiweißumsatzes ablehnen.

Betrachten wir die absolute Ausscheidung an Hippur- und Benzoësäure, so ergibt die erste Tabelle mit Hinweglassung der abnormen Salvarsantage für den Folinwert der Hippursäure eine Durchschnittszahl von 0,785. Da an allen diesen Tagen dieser Wert hinter dem Kjeldahlwert zurückbleibt, dürfen wir ihn als den exakten Ausdruck der mittleren Hippursäureausscheidung dieses Kranken bei gemischter Kost ansehen. Aus der zweiten Tabelle ergibt die Durchschnittsberechnung in gleicher Weise ausgeführt 0,450 g Hippursäure. Diese Zahl kann als der Mittelwert der endogenen Hippursäure gelten.

Der Versuch mußte leider aus äußeren Gründen auf zwei Tage unterbrochen werden.

Die folgende Tabelle III enthält die Resultate der dritten Versuchsperiode. Die Nahrung blieb die gleiche. Wir durften nach dem Ausfalle der Stickstoffbestimmungen am Ende der zweiten Periode annehmen, daß nunmehr eine hinlängliche Anpassung an die Diät eingetreten war. Daher wurde in der folgenden Periode Benzoësäure verabreicht.

Die ersten vier Tage bleibt die Stickstoffausscheidung annähernd konstant. Vom 5. Tag an treten Unregelmäßigkeiten derselben auf. Wir sehen hier zwar auch (Figur 1) einen gewissen Parallelismus der Kurven von Stickstoff und Harnmenge. Wenn man aber bedenkt, daß die Schwankungen der Harnmenge an den ersten vier Tagen die der Stickstoffausscheidung bedeutend an Amplitüde übertreffen, hingegen diese Schwankungen an den Tagen der größeren Unregelmäßigkeiten relativ geringer sind, so ist die Annahme einer anderen Ursache des wechselnden Verhaltens der Stickstoffbilanz zumindest nicht unwahrscheinlich. Die Bilanz zeigt eine gegen Ende der Periode immer deutlicher hervortretende Tendenz, dauernd negativ zu werden.

Tabelle III.

Datum	Gewicht	Harnmenge	Spez. Gew.	Flüssigkeit	Ges.-N	Folin		Kjeldahl		Ges.-N Eg-Ae	% Eg-Ae-N	Ges.-N zu HS Folin	Ges.-N zu HS Kjeldahl	% BS als HS	Bemerkungen
						Ges.-HS	Ges.-BS	Ges.-HS	Ges.-BS						
1.	68,5	770	1022	—	8,020	**2,233**	**1,518**	**1,230**	**0,836**	0,096	1,20	3,59	6,52	**55,6**	Am vorig. Tage 0,8 g benz. Natr.
2.	—	1160	1016	—	8,937	**1,287**	**0,875**	**1,117**	**0,760**	0,087	0,97	6,94	8,00	**86,9**	
3.	—	620	1028	—	8,160	**1,243**	**0,845**	**0,810**	**0,551**	0,063	0,77	6,56	10,07	**65,0**	Am 2. Tag Salvars.
4.	—	940	1020	—	8,534	**1,175**	**0,799**	**0,942**	**0,641**	0,073	0,85	7,26	9,06	**80,3**	
5.	—	610	1024	—	7,515	0,842	0,573	0,961	0,653	0,075	1,00	8,93	7,82	100	
6.	—	980	1029	—	9,410	**1,079**	**0,734**	**0,928**	**0,631**	0,072	0,77	8,72	10,14	**86**	
7.	68	1170	1022	—	11,892	1,844	1,254	1,969	1,335	0,154	1,30	6,45	6,04	100	
8.	—	1020	1019	—	9,425	1,455	0,990	2,246	1,674	0,175	1,86	6,48	4,20	100	
9.	—	1080	1020	—	9,314	1,795	1,221	2,930	1,992	0,229	2,46	5,19	3,18	100	
10.	—	870	1029	—	8,489	1,720	1,170	2,398	1,631	0,187	2,20	4,94	3,54	100	
11.	—	1050	1024	—	9,702	1,568	1,061	2,406	1,636	0,188	1,94	6,19	4,32	100	

Nach der geringfügigen Retention am fünften Tage ist an allen folgenden mit Ausnahme des zehnten ein Stickstoffverlust zu bemerken.

Am ersten Versuchstage erhielt der Kranke 0,8 g benzoësaures Natrium; diese entsprechen 0,66 g freier Säure. Die Ausscheidung an Gesamtbenzoësäure betrug nach Folin bestimmt 1,518 g; als Hippursäure sind aber höchstens 0,836 g vorhanden. Demnach sind von der ausgeschiedenen Benzoësäure 0,682 g nicht an Glykokoll gepaart worden; das sind 44,9%. Auch an dem Nachtage bestehen noch die gleichen Verhältnisse. Die Gesamtbenzoësäure beträgt 0,875 g, die in der Hippursäure enthaltene 0,760 g, die ungebundene also = 0,115 g = 13,1%.

Wie gesagt, konnte an den der Benzoësäuredarreichung unmittelbar vorangehenden Tagen keine Bestimmung gemacht werden. Wollten wir daher die Zunahme der Ausscheidung, die durch die Verfütterung hervorgerufen wurde, berechnen, so wären wir auf die Mittelwerte der zweiten Versuchsperiode angewiesen; derselbe beträgt 0,30 g Benzoësäure.

Es ist ohne weiteres klar, daß eine Zunahme von 0,3 g auf 1,5 g nicht allein durch die Darreichung von 0,66 g erzeugt worden sein kann. Daher ist dieser Vergleichswert unbrauchbar. Berechnen wir hingegen aus den folgenden Tagen der dritten Periode den Mittelwert, so erhalten wir (unter Hinweglassung des dritten und vierten Tages, an denen Sasvarsan injiziert wurde) 1,0 g. Diesen Wert können wir aber auch nicht ohne weiteres verwerten, weil, wie ein Blick auf die Kurven zeigt, gegen das Ende des Versuches zu, die Benzoësäurewerte ansteigen. Mit einiger Annäherung wäre vielleicht durch eine Art Interpolation ein Vergleichswert zu erhalten, der zwischen dem niedrigen Durchschnitt der zweiten und dem hohen der dritten Periode gelegen wäre. Die Zahlenreihe lautet 0,27, 0,32, 0,33 — 0,57, 0,73, 1,25, 0,99, 1,22, 1,17, 1,06.

Die Mittelzahlen der ersten zwei Dreiergruppen sind 0,3 und 0,85, die der letzten Vierergruppe ist 1,11.

Wenn wir einen allmählich progredienten Prozeß annehmen dürfen, der diese Steigerung der endogenen Benzoësäurewerte bedingt, so dürften wir auch für die dem ersten Versuchstage der dritten Periode vorangehenden Tage einen zwischen 0,3 und 0,85 gelegenen Wert für die Benzoësäureausscheidung supponieren. Wir werden weiter unten sehen, daß diese Annahme vermutlich gerechtfertigt ist. Hier sei nur bemerkt, daß das Verhalten der Stickstoffausscheidung einen solchen nahelegt. Legen wir aber unserer Berechnung den ungünstigsten Wert von 0,85 zugrunde, so finden wir am ersten Tage noch immer eine Mehrausscheidung von 0,868 g, am zweiten von 0,025 g.

Daraus läßt sich wohl folgern, daß die Benzoësäure restlos resorbiert wurde und die nicht an Glykokoll gebundenen 0,682 und 0,115 (zusammen 0,797 g) wesentlich der exogenen Zufuhr zur Last fallen. Warum sie dieselbe um etwa 0,13 g übertreffen, vermögen wir nicht zu entscheiden. Es hat aber den Anschein, als sei jedenfalls der größte Teil der zugeführten Substanz nicht gepaart worden. Wir werden weiter unten sehen, daß sich dieses Verhalten an Tagen, die einwandfreie Versuche bieten, wiederholen wird.

Immerhin muß dieser Versuch als nicht vollkommen geklärt bezeichnet werden.

Am dritten Versuchstage fand eine Salvarsaninjektion statt, die die bereits bekannte Wirkung hatte: der Folinwert übertraf den Kjeldahlwert am Tage selbst und am folgenden. Die Differenz beträgt 0.294 und 0,158 g Benzoësäure. Berechnet auf die Gesamtbenzoësäure sind das 35 und 19,7%.

Den Zahlen für Benzoë- und Hippursäure entsprechend bewegen sich auch die Werte für die beiden Relationen. Im weiteren Verlaufe dieser Periode macht sich neben den schon hervorgehobenen Unregelmäßigkeiten der Stickstoffausscheidung und der erwähnten Zunahme der endogenen Benzoësäure auch noch eine andere Störung bemerkbar. Dieselbe findet in der Tabelle ihren Ausdruck in dem Ansteigen der Werte für die Prozente des essigätherlöslichen Stickstoffes. Entsprechend sinkt der Quotient Gesamtstickstoff durch Kjeldahlwert.

Noch auffallender tritt dieses Verhalten hervor, wenn man den Verlauf der Kurven auf Figur 1, welche den Gang der Folin- und der Kjeldahlwerte darstellen, betrachtet. Man sieht, daß die letztere ganz enorm ansteigt und die Differenz eine bisher nicht dagewesene Höhe erreicht. Daraus geht hervor, daß essigätherlösliche Substanzen, die nicht Hippursäure sein können, in stark vermehrten Mengen ausgeschieden werden.

Zeigen sich also gegen das Ende der zweiten Versuchsperiode schon beträchtliche Störungen des Chemismus, so werden diese in der dritten

Versuchsperiode noch viel auffallender. Die Stickstoffausscheidung erreicht eine unerwartete Höhe und zeigt große Unregelmäßigkeiten.

Tabelle IV.

Datum	Gewicht	Harnmenge	Spez. Gew.	Flüssigkeit	Ges.-N	Folin Ges.-HS	Folin Ges.-BS	Kjeldahl Ges.-HS	Kjeldahl Ges.-BS	Ges.-N Eg.-Ae	% Eg.-Ae-N	Ges.-N zu HS Folin	Ges.-N zu HS Kjeldahl	Bemerkungen
1.	67	1120	1025	-	13,061	2,914	1,982	17,963	12,215	1,401	10,73	4,48	0,73	Am Vortag 0,8 g benz. Na.
2.	—	810	1027	—	18,711	1,963	1,335	12,817	8,716	1,000	5,34	9,53	1,46	
3.	—	1000	1020	—	23,100	1,576	1,072	15,967	10,858	1,245	5,39	14,66	1,44	
4.	—	780	1027	—	20,406	1,624	1,104	12,468	8,478	0,973	4,77	12,57	1,64	
5.	—	670	1028	—	17,474	1,613	1,097	10,798	7,343	0,839	4,20	10,87	1,62	

Wir sehen einen Anstieg der Stickstoffkurve bis auf 23 g, der von einem entsprechenden Anschwellen der Harnmenge nicht begleitet ist, also wohl mit Sicherheit als endogener Natur anzusehen ist.

Gleichzeitig erreicht die Ausscheidung des essigätherlöslichen Stickstoffes eine solche Höhe, daß wir in der Kurventafel gezwungen waren, eine neue Skala dafür einzufügen. Ganz besonders stark ist die relative Zunahme dieser Stickstofffraktion, die bis 10% des Gesamtstickstoffes ausmacht. Daher zeigten die Werte für den Quotienten N : Kjeldahlwert eine sehr starke Verminderung.

Infolge dieser Erscheinung ist jede Berechnung der Verteilung der Benzoësäure auf Hippursäure und freie Säure illusorisch. Am ersten Versuchstage wurden 0,8 g Natriumbenzoat verabreicht, die, wie der ziemlich hohe Folinwert (2,914 g) erkennen läßt, jedenfalls resorbiert wurden.

Dadurch wird es in diesem Falle und durch die unglücklichen Versuchszufälle im ersten auch unmöglich, zu entscheiden, ob diese Mengen Benzoësäure imstande sind, einen stärkeren Eiweißzerfall herbeizuführen.

Es ist nun äußerst interessant, daß mit diesen schweren Störungen des Chemismus eine deutliche Veränderung des klinischen Bildes einherging.

Während dieser Kranke zu Beginn des Versuches und bis in die zweite Versuchsperiode hinein ein ruhig dementes, leicht euphorisches Wesen zeigte, trat später eine rapide Verschlimmerung, rascher Verfall und ein hypochondrisch-ängstliches Syndrom auf. Wir hatten den Kranken klinisch nicht beobachtet, da wir mit Absicht die Auffassung unserer Resultate nicht dadurch beeinflussen lassen wollten. Erst als die besprochenen schweren Störungen sich geltend machten, stellten wir fest, daß auch die klinischen Symptome eine Änderung erfahren hatten.

Wir können also behaupten, daß hier zwischen klinischem Verhalten

und Stoffwechselstörung ein ausgesprochener Parallelismus bestand. Derselbe erstreckt sich, wie aus hier nicht zu besprechenden Untersuchungen hervorgeht, nicht nur auf die Stickstoff-, sondern in gleicher Weise auch auf die Schwefelausscheidung[1]).

Es handelt sich um dieselbe Störung des Eiweißumsatzes, die Allers beschrieben hat.

Fassen wir die Ergebnisse dieses Versuches zusammen, so dürfen wir folgende Sätze aufstellen:

Während einer ruhigen, wenig progredienten Phase der Erkrankung blieb die Stickstoffausscheidung annähernd konstant, und der Kranke befand sich im Stickstoffgleichgewicht. Unabhängig von gelegentlichen Schwankungen der Stickstoffausscheidung, die vielleicht als Anpassungserscheinungen an die neue Nahrung aufgefaßt werden dürfen, bleibt in dieser Periode die Hippursäureausscheidung normal; das heißt, der Kjeldahlwert bleibt höher als der Folinwert und die absoluten Werte bewegen sich in normalen Grenzen. Einmal nur überschritt die Kurve der Folinwerte die der Kjeldahlwerte.

Selbst geringe Mengen von Benzoësäure, die verfüttert wurden, scheinen nicht mit Glykokoll zu Hippursäure gepaart zu werden. Etwa 55% am ersten und 13% am folgenden Tage wurden nicht als Hippursäure ausgeschieden.

Auch Salvarsaninjektionen bewirkten eine Steigerung der Folinwerte über die Kjeldahlwerte; die Werte für freie Benzoësäure betrugen 31,35 und 20%. Diese Erscheinung vermögen wir nicht zu deuten. Dies wird nur möglich sein, wenn man den Chloroformextrakt qualitativ untersucht haben wird.

Eine akute Progredienz der Erkrankung brachte starke Schwankungen der Stickstoffausscheidung, Negativwerden der Stickstoff- (und Schwefel-) Bilanz mit sich, ferner ein gewaltiges absolutes und relatives Ansteigen der Werte für den essigätherlöslichen Stickstoff.

Fall 2.

Bei der zweiten Versuchsperson handelt es sich um einen Fall von ziemlich vorgeschrittener progressiver Paralyse, der klinisch keine Besonderheiten bot. Die Versuchsresultate sind in Tabelle V und Figur 2 vereinigt. Die Tabelle verzeichnet einen Vortag, an dem nur eine Stickstoffbestimmung gemacht wurde, die über die Frage orientieren sollte, ob eine Anpassung an die gewählte Kost eingetreten sei. Die Zusammensetzung der Nahrung war die gleiche wie bei dem ersten Versuche; der Stickstoffgehalt betrug annähernd ebensoviel, nämlich 8,4 g. Dies ent-

[1]) Diese Versuche werden später von Allers veröffentlicht werden. Es ist im übrigen der von Allers in der dritten Mitteilung dieser Reihe S. 172, Anmerkung erwähnte Fall.

spricht bei dem Körpergewicht des Kranken von 61 kg zu Beginn des Versuches nahezu 0,14 g Stickstoff pro kg Körpergewicht, eine sicher ausreichende Menge.

Die Figur 2 beginnt erst mit dem 3. Tage der Tabelle, da am zweiten Harn verloren ging; leider gerade an dem Tage, an welchem zum ersten Male Benzoësäure gegeben worden war. Auch am 7. Versuchstage ging der Harn verloren und am 9. konnten die Bestimmungen aus äußeren Gründen nicht gemacht werden. In der Kurventafel sind diese Tage dadurch gekennzeichnet, daß alle Linien nur punktiert sind.

Das Körpergewicht des Kranken blieb während des Versuchs annähernd konstant.

Die Harnmenge zeigte ziemliche Schwankungen. In der vierten Kolumne der Tabelle V sind die Mengen Flüssigkeit verzeichnet, die der Kranke außer der vorgeschriebenen Kost zu sich nahm. Wenn die Schwankungen der Harnmenge von der Flüssigkeitsaufnahme abhängen würden, so müßte sich dies in einem Parallelismus der Werte in der zweiten und vierten Kolumne äußern. Doch läßt sich ein solcher Zusammenhang nicht nachweisen. Nur am dritten Versuchstage hat der Kranke etwas mehr Flüssigkeit zu sich genommen, wodurch vielleicht die Harnmenge von 1690 ccm wenigstens zum Teil erklärt würde.

Die späteren Schwankungen aber, z. B. von 780 auf 1440 ccm, sind von einer entsprechenden gesteigerten Flüssigkeitsaufnahme nicht begleitet.

Es ist bemerkenswert, daß die Steigerungen der Harnmenge immer am zweiten oder dritten Tage nach der Zufuhr von Benzoësäure auftreten. Der Harnmenge von 1690 war die Verabfolgung von 0,8 g, der von 1260 die von 0,6 g, der von 1440 die von 1,6 g vorangegangen.

Die am 16. Versuchstage gereichten 2,4 g scheinen allerdings einen merklichen Einfluß an den folgenden Tagen nicht gehabt zu haben, wohl aber bewirkten sie am Tage der Zufuhr selbst eine Vermehrung der Harnmenge von 770 auf 1080 ccm.

Betrachtet man den Verlauf der Kurven für die Harnmenge und den für die gesamte Benzoësäureausscheidung auf Figur 2, so ist ein gewisser Parallelismus nicht zu verkennen, Man wird daher mit einiger Wahrscheinlichkeit diese Schwankungen der Harnmenge auf die diuretische Wirksamkeit der Benzoësäure beziehen dürfen.

Schwieriger ist die Stickstoffausscheidung zu beurteilen. Dieselbe geht der Harnmenge allerdings ziemlich parallel. Es ist aber damit keineswegs die Annahme von Ausschwemmungsvorgängen an den Tagen mit vermehrter Harnflut zwingend nahe gelegt. Denn es ist nicht zu vergessen, daß die Benzoësäure imstande ist, einen Eiweißzerfall hervorzurufen (s. w. u. S. 53).

Einen Aufschluß erlaubt vielleicht folgende Überlegung.

Wenn man aus der Tabelle Tage auswählt, die ein ziemlich normales Verhalten zeigen, d. h. an denen besondere Schwankungen der Stickstoffausscheidung fehlen, der Quotient N : Folinwert dauernd größer ist als der N : Kjeldahlwert, an denen keine Benzoësäure gegeben wurde, so kann man einen annähernden Mittelwert für die Stickstoff- und Hippursäureausscheidung erhalten.

Weil es nun aber nicht auf die Hippursäure, sondern, wie sofort verständlich werden wird, auf das in derselben enthaltene Glykokoll ankommt, berechnen wir das Mittel aus den in der 11. Kolumne verzeichneten Werten für den essigätherlöslichen Stickstoff. Wir sind uns bewußt, das derselbe nicht nur auf das Glykokoll zu beziehen ist. Da es nun aber auf Differenzen ankommt, und dieser Fehler in diesem Falle alle Posten gleichmäßig betrifft, so glauben wir ihn vernachlässigen zu können.

Als normale Tage haben wir den 4., 5., 8. und 10. Versuchstag ausgewählt. Der Mittelwert für die Stickstoffausscheidung beträgt 8,687 g, der für den essigätherlöslichen Stickstoff 0,0870 g.

Am dritten Versuchstage wurden ausgeschieden 12,824 g Stickstoff und die Essigätherfraktion enthielt 0,151 g. Demnach wurde der Mittelwert um 4,137 und 0,064 g überschritten.

Am fünften Tage trat ohne unmittelbar vorhergehende Benzoesäuredarreichung eine Steigerung der Stickstoffausfuhr auf 11,375 g, also um 2,688 g über den Mittelwert ein. An diesem Tage fehlt eine Zunahme des essigätherlöslichen Stickstoffes. Entweder also ist dieser Gipfel der Stickstoffkurve von der Benzoësäurewirkung unabhängig oder noch von der ersten Gabe mitbedingt.

Diese letztere Möglichkeit ist denkbar. In diesem Falle würde die Gesamtsteigerung der Stickstoffausfuhr rund 7 g betragen, die Mehrausfuhr an Glykokoll-Stickstoff 0,064 g Stickstoff, entsprechend 0,3437 g Glykokoll.

Berechnet man aus der Stickstoffmehrausfuhr in üblicher Weise durch die Multiplikation mit 7 die Menge der zerfallenden Proteine und setzt diese in Beziehung zu der Glykokollmenge, so ergibt sich, daß die zerfallenden Eiweißkörper imstande gewesen sein müssen, etwa 1,5% Glykokoll zu liefern.

Es ist aber sehr auffallend, daß am 6. Versuchstage auf eine neuerliche Gabe von 0,8 g Natriumbenzoat keine solche Steigerung der Stickstoff ausscheidung stattfindet. Allerdings hätte dieselbe vielleicht am folgenden Tage, an dem der Harn verloren gegangen ist, eintreten können. Aber auch die Verabfolgung von 1,6 Natriumbenzoat am 12. Versuchstage erzeugte keine solche Mehrausfuhr an Stickstoff, sondern es ist nur am 14. Tage eine Zunahme auf 9,479 g zu bemerken. Und 2,4 g Benzoat am 16. Tage bewirkten auch nur eine Ausscheidung von 9,616 g. Ob die Mehrausscheidung am 19. Tage (10,153 g) noch mit der Benzoësäure in

Zusammenhang gebracht werden darf, ist fraglich. Eine Entscheidung ist vielleicht möglich auf Grund des Ganges der Benzoësäureausscheidung.

Man könnte auch daran denken, daß der Eiweißzerfall sich zu verschiedenen Zeiten verschieden verhalten habe. Ohne uns in allzu gewagte Hypothesen verlieren zu wollen, möchten wir darauf aufmerksam machen daß möglicherweise eine Periode des Stickstoffgleichgewichtes oder der Retention sich anders verhalten könnte wie eine der negativen Bilanz. In diesem Falle zerfällt ohnedies schon Körpereiweiß, und es ist vielleicht dieses Eiweiß, das den Glykokollbedarf zu decken vermag.

Für die erste Gabe von Benzoësäure können wir wiederum genaue Berechnungen nicht aufstellen, weil der Vortag fehlt. Jedenfalls ist freie Benzoësäure in merklichen Mengen nicht ausgeschieden worden. Auffallenderweise übertrifft am 4. Tag die Gesamtbenzoësäure den Maximalwert der in Hippursäure enthaltenen um 0,142 g = 18.9% der Gesamtmenge.

Ebenso ist am 6. Tage, nachdem der fünfte wieder normale Verhältnisse gezeigt hatte, die gleiche Erscheinung zu bemerken; hier macht die freie Säure 9,390 g, d. h. 51,1%. Insgesamt sind an diesen vier Tagen an Benzoësäure 3,391 g, an gebundener 3,532 g ausgeschieden worden.

Die Mittelwerte, aus denselben Tagen wie oben berechnet, betragen 0,698 und 0,763. Demnach würde die Mehrausscheidung 0.6 und 0,5 g betragen.

Da es nun offenbar sehr unwahrscheinlich ist, daß am ersten Tage, dessen Harn verloren gegangen ist, nichts von der zugeführten Benzoësäure ausgeschieden worden sei, ist jedenfalls der Mittelwert für die ersten Tage zu hoch veranschlagt (denn 0,8 g Natriumbenzoat entsprechen 0,66 g Benzoësäure).

Wir müssen hier auf die Berechnung zurückgreifen, die wir oben bei Besprechung der Stickstoffausscheidung angestellt haben. Da der verwandte Mittelwert zu hoch ist, so ist jedenfalls die Mehrausscheidung an Glykokoll höher, und es müßte demnach der Glykokollgehalt der zerfallenen Eiweißkörper nicht unerheblich höher als 3—4% gewesen sein. Diese Feststellung wird sich weiterhin als nicht unwichtig erweisen.

Von der Wirkung der zweiten Gabe von 0,8 g benzoësäures Natrium können wir ebenfalls nicht viel aussagen, weil der Harn des Nachtages verloren ging. Immerhin wurden an dem ersten Tage nur 48,9% der gesamten Benzoësäure als gebundene Säure ausgeschieden.

Über die absolute Ausscheidung wissen wir nichts.

Bemerkenswert ist, daß an Tagen, an welchen Benzoësäure nicht gegeben wurde, ein gewisser Parallelismus von Stickstoff und Benzoësäureausscheidung besteht. Dies tritt z. B. auf der Figur 2 am 8. Tage oder auch später am 13. hervor. Senkungen beider Kurven sind natürlich noch beweisender als Anstiege, die man immerhin mit einer ver-

späteten Ausscheidung exogener Benzoësäure und deren Wirkung auf den Eiweißzerfall in Zusammenhang bringen könnte.

Der 10. und 11. Versuchstag zeigen normale Verhältnisse. Am 12. wurden 1,6 g Natrium benzoicum gegeben, welche 1,32 g Benzoësäure enthalten. Ein Teil dieser ist sicher resorbiert worden, denn der Folinwert übertrifft den Kjeldahlwert nicht unwesentlich, und höchstens 68,9% der Gesamtbenzoësäure können an Glykokoll gebunden gewesen sein; also wurden 31,1% als freie Benzoësäure ausgeschieden.

Wenn trotzdem die absoluten Zahlen auffallend niedrige sind, so könnte das daran liegen, daß an diesen Tagen die endogene Hippursäureausscheidung spontan stark vermindert gewesen ist. Das muß der Fall gewesen sein, wie ein Vergleich mit dem 11. Versuchstage lehrt. An diesem kann eine Wirkung exogener Benzoësäure nicht bestanden haben. Der Kjeldahlwert für die Benzoësäure ist aber doppelt so groß wie der des 12. Tages, an dem Benzoësäure gegeben wurde.

Es ist das eben eine Eigentümlichkeit des Stoffwechsels bei der progressiven Paralyse, daß ganz unberechenbare Schwankungen auftreten, ohne merkbaren äußeren Anlaß, die eine rationelle Versuchseinteilung außerordentlich erschweren. Nicht unwahrscheinlich ist es, daß die Hauptmenge der Benzoësäure erst am dritten Tage ausgeschieden wurde (am 14. Versuchstage).

Verschleppungen der Benzoësäureausscheidung hat auch Kauffmann schon bemerkt. Die Quotienten N : Folinwert und N : Kjeldahlwert bleiben an diesem Tage trotz der Steigerung der gesamten Benzoësäure normal; d. h., der letztere übertrifft den ersteren beträchtlich. Vielleicht hat das lange Verweilen der Benzoësäure im Körper doch die Paarung ermöglicht.

Am 16. Tage wurden 2,4 g Benzoat, entsprechend 1,98 g Benzoësäure verabreicht. Die Ausscheidung an freier Säure betrug an diesem Tage 1,660 g, die an gebundener 1,157 g. Es wurde also 0.503 g = 30,4% als freie Säure ausgeschieden.

Die Steigerung der Benzoësäureausfuhr hält die folgenden Tage an, und zwar übertrifft der Folinwert ständig den Kjeldahlwert. Es läßt sich wahrscheinlich machen, daß es sich um die Fortdauer der exogenen Benzoësäureausscheidung handelt.

An diesen Tagen wurden insgesamt 4,447 g Benzoësäure ausgeschieden; der entsprechende Kjeldahlwert beträgt 3,231. Nehmen wir wiederum die gleichen Mittelzahlen wie oben zu Hilfe, die in diesem Falle wohl der Wahrheit viel näher kommen, da die Tage, an denen sie gewonnen wurden, den zu untersuchenden näher stehen und auch, nach der Stickstoffausscheidung zu schließen, der gleichen Phase angehören. Wir erhalten dann aus dem Folinwert eine Mehrausscheidung von 1,647, nach Kjeldahl von 0,191 g.

Tabelle V.

Datum	Gewicht	Harnmenge	Spez. Gew.	Flüssigkeit (Limonade) ccm	Ges.-N.	Folin		Kjeldahl		Ges.-N Eg.-Ae	% Eg.-Ae.-N	Ges.-N zu HS Folin	Ges.-N zu HS Kjeldahl	% BS als HS	Bemerkungen
						Ges.-HS	Ges.-BS	Ges.-HS	Ges.-BS						
1.	—	1010	—	—	8,9 6	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
2.	61,5	Harn verloren													Am Vortag 0,8 g benz. Natr.
3.	61,1	1690	1013	900	12,824	1,482	1,008	1,936	1,316	0,151	1,18	8,65	6,62	100	
4.	61,3	1060	1015	500	7,242	**1,083**	**0,736**	**0,873**	**0,594**	0,057	0,79	6,68	8,29	**81,1**	
5.	61,0	1250	1014	500	11,375	1,299	0,883	1,835	1,248	0,069	0,61	8,75	6,19	100	
6.	61,3	1010	1010	—	6,646	**1,123**	**0,764**	**0,506**	**0,344**	0,039	0,59	5,91	13,13	**48,9**	Am Vortag 0,8 g benz. Natr.
7.	61,2	Harn verloren													
8.	61,2	1260	1012	700	7,797	1,389	0,945	1,443	0,981	0,113	1,45	5,61	5,40	100	
9.	61,3	640	—	750	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
10.	61,0	660	1020	500	8,334	1,110	0,755	1,394	0,948	0,109	1,31	7,50	6,10	100	
11.	61,8	700	1019	—	8,487	1,139	0,775	1,253	0,852	0,098	1,15	7,45	6,77	100	
12.	62,0	790	1016	500	6,99	**0,943**	**0,641**	**0,65**	**0,442**	0,051	0,73	9,41	10,75	**68,9**	Am Vortag 1,6 g benz. Natr.
13.	62,0	780	1016	500	7,295	0,888	0,604	0,894	0,608	0,070	0,96	8,21	8,15	100	
14.	61,0	1440	1011	500	9,479	1,106	0,752	1,186	0,806	0,093	0,98	8,56	7,98	100	
15.	61,0	770	1014	—	6,619	0,863	0,587	0,882	0,600	0,069	1,04	7,66	7,50	100	
16.	61,5	1080	1013	500	9,616	**2,441**	**1,66**	**1,701**	**1,157**	0,133	1,38	3,93	5,65	**69,6**	Am Vortag 2,4 g benz. Natr.
17.	60,5	920	1014	—	7,445	**1,738**	**1,182**	**1,054**	**0,717**	0,082	1,10	4,28	7,06	**60,6**	
18.	62,0	520	1020	750	5,97	**1,006**	**0,684**	**0,838**	**0,57**	0,065	1,09	5,93	7,12	**83,3**	
19.	62,0	980	1018	—	10,153	**1,355**	**0,921**	**1,158**	**0,787**	0,09	0,89	7,48	8,76	**85,4**	

Daraus können wir schließen, daß erstens die ganze verabreichte Benzoësäure resorbiert wurde, zweitens daß die Ausscheidung stark verzögert war.

Durch diese Feststellung, die uns als sicher erscheint, gewinnt die oben gemachte Annahme einer verlangsamten Ausscheidung der Benzoësäure nach einer Gabe von 1,6 g an Wahrscheinlichkeit.

Endlich ergibt sich, daß die Synthese ganz erheblich gestört ist, denn von der Gesamtmenge der exogenen Benzoësäure konnten nur 11,5% an Glykokoll gekuppelt werden.

Da an keinem Tage, der nicht in der Nähe einer Benzoësäuredarreichung gestanden wäre, eine Verschiebung der Werte zugunsten der Folinwerte auftritt, so ist der Schluß gerechtfertigt, daß diese Erscheinung stets der exogenen Benzoësäure zur Last fällt. Wir dürfen also — wenigstens in diesem Falle — die Differenz zwischen Folin -und Kjeldahlwert zu der Benzoësäurezufuhr in Beziehung setzen.

Wir finden dann, daß nach 0,66 g Benzoësäure 0,39 ungepaart ausgeschieden wurden, nach 1,6 g nur 0,199, nach 1,98 aber 1,456 g.

Der zweite Wert von 0,199 ist vermutlich zu klein. Denn offenbar

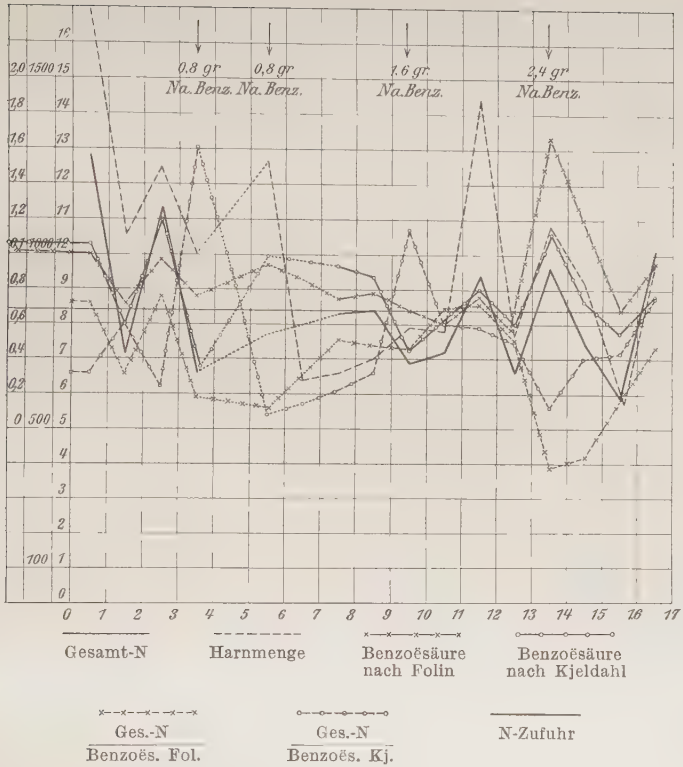


Fig. 2.

wurde auch an dem Nachtage noch ungepaarte Säure ausgeschieden. Darauf weist nämlich der Umstand hin, daß an keinem anderen Tage die Differenz der Quotienten zugunsten der Folinwerte so klein ist; 8,21 und 8,15 sind die Werte, also ist wahrscheinlich freie Säure ausgeschieden, aber infolge der Fehlerbreite der Kjeldahlbestimmung nicht in den Resultaten zum Ausdruck gebracht worden.

Vergleicht man die Wirkung von 0,66 g und von 1,98 g Benzoësäure, so sind im ersteren Falle 59%, im zweiten aber 73,5% ungepaart ausgeschieden worden. Die relativen Mengen ungepaarter Säure steigen also mit den Mengen der Zufuhr.

Fassen wir die Resultate dieses Versuches zusammen, so können wir folgendes aussagen:

Bei einem ruhig dementen Kranken in einer wenig progredienten Phase der Erkrankung finden sich, abgesehen von Schwankungen der Stickstoffausscheidungen, in den untersuchten Gebieten des Stoffwechsels keine pathologischen Erscheinungen.

Die exogene Benzoësäure wird nur zum geringsten Teil an Glykokoll gebunden; sie wird in Mengen, die der Zufuhr proportional anwachsen, ungepaart ausgeschieden.

Es hat sich nicht entscheiden lassen, ob manche der Stickstoffvermehrungen auf den durch die Benzoësäure bewirkten Eiweißzerfall bezogen werden dürfen.

Fall 3.

Die Resultate, die an dem dritten Kranken, einem Falle ziemlich vorgeschrittener progressiver Paralyse gewonnen wurden, sind in Tabelle VI und Fig. 3 dargestellt.

Die Stickstoffausscheidung weist wiederum ziemliche Ungleichmäßigkeiten auf, die aber diesmal von der Harnmenge unabhängig erscheinen. Die Kurven für Harnmenge und Stickstoff zeigen sogar teilweise ein geradezu entgegengesetztes Verhalten; so insbesondere im zweiten Teile des Versuches, der von dem ersten durch eine zweitägige Pause geschieden ist.

Wir haben wiederum zu erörtern, ob Schwankungen der Stickstoffausscheidung und der Harnmenge mit der Benzoësäurewirkung zusammenhängen können.

Wie gesagt, macht es der fortwährende Wechsel, dem der Stickstoffumsatz bei den Paralytikern offenbar unterworfen ist, sehr schwer, irgendwelche exogene Einwirkungen festzustellen. Immerhin läßt sich einiges angeben.

Die Höhe der Stickstoffausscheidung am dritten Versuchstage ist selbstverständlich endogen bedingt. Vielleicht darf sie noch als letzte Folge der Anpassung an die neue Kost angesehen werden. Von diesem Anstieg an zeigt die Stickstoffkurve trotz aller Schwankungen eine Tendenz zum Absinken.

Ein beträchtlicher Anstieg erfolgt am Tage nach der Verabreichung von 2,4 g Natriumbenzoat. Der Mittelwert der Vortage beträgt 9,98 g. Die Mehrausscheidung am 9. und 10. Versuchstage beträgt 2,122 g.

Der essigätherlösliche Stickstoff beträgt im Durchschnitt 0,086; dieser Wert ist ebenso wie der für den Stickstoff aus den Werten des 4., 6. und 7. Versuchstages berechnet. Die Stickstoffausscheidung ist ferner am 12. Tage auch nicht viel von den Vortagen verschieden, doch scheint es als richtiger, diesen Tag überhaupt wegzulassen, da er für die Berechnung des essigätherlöslichen Stickstoffes nicht in Frage kommen kann. An essigätherlöslichem Stickstoff wurden am 8.—10. Versuchstage 0,359 g ausgeschieden; am 11. Tage ist diese Stickstofffraktion zwar auch noch hoch (0,099) aber doch wohl nicht zu berücksichtigen, da der Wert für die Benzoësäure nicht erhöht ist. Die Mehrausscheidung an essigätherlöslichem Stickstoff beträgt daher 0,100 g, welche 0,535 g Glykokoll entsprechen.

Die Menge zerfallenen Eiweißes ist aus dem durchschnittlichen Stickstoffgehalt der Eiweißkörper mit etwa 14,8 g zu berechnen. Demnach müßten diese Eiweißkörper etwa 3,6% an Glykokoll liefern können. Der erste Tag des zweiten Versuchsabschnittes (12. des Versuches) zeigt spontan Störungen der Hippursäuresynthese und kommt hier nicht in Betracht.

Der Ausscheidung der drei folgenden Tage beträgt für den Gesamtstickstoff 31,359 g, für die essigätherlösliche Fraktion 0,399. Demnach ist die Mehrausscheidung 4,065 g. Stickstoff und 0,141 g essigätherlöslicher Stickstoff, was 0,754 g Glykokoll entspricht. Der Glykokollwert der zerfallenden Protëine ist daher mit 2,6% zu veranschlagen.

Da diese Berechnungen nur Annäherungswerte ergeben können, darf man sagen, daß der Glykokollwert der infolge der Benzoësäurewirkung zerfallenden Eiweißkörper etwa 3% ausmachen dürfte.

Ohne hier noch weiter in eine Diskussion dieser Verhältnisse einzutreten, wollen wir doch darauf hinweisen, daß der Unterschied des Glykokollwertes in diesem Falle (3%) und desjenigen, den wir bei dem 2. Falle berechnet haben (1,6%), möglicherweise auf die Unterschiede der wirkenden Mengen Benzoësäure zurückzuführen ist. (0.66 im zweiten, 1,98 und 3,30 g in diesem Falle.) Wir kommen auf die Bedeutung dieser Werte weiter unten noch ausführlich zurück.

Eine deutliche diuretische Wirkung der Benzoësäure läßt sich in diesem Falle nicht konstatieren, es sei denn, daß man den Anstieg der Harnmenge am 10. Versuchstage so auffassen will.

An drei Tagen übertrifft der Folin- den Kjeldahlwert spontan u. zw. am 2., 7. und 12. Tage. Die Differenz an den beiden ersten dieser Tage ist sehr gering; es sind nur 6,7 und 1,2% Benzoësäure frei vorhanden. Wir glauben nicht, daß dabei Versuchsfehler vorliegen, da solche durch die Übereinstimmung der Parallelversuche sehr unwahrscheinlich gemacht werden. Es sei bemerkt, daß beide Tage Steigerungen der Gesamtbenzoësäureausscheidung aufweisen. Es ist sehr wohl denkbar, daß der paralytische Organismus gelegentlich auch die endogene Benzoësäure, wenn sie plötzlich zunimmt, nicht restlos an Glykokoll zu kuppeln vermag.

Anders liegen die Dinge am 12. Tage, wo 25% der Benzoësäure nicht an Glykokoll gepaart sind. Offenbar sind hier tiefgreifende Störungen des Chemismus vorhanden gewesen, die sich auch in dem Anstieg der Stickstoffkurve kundgeben. Dabei ist der Benzoësäurewert keineswegs besonders hoch.

Exogene Benzoësäure wurde am 8. Versuchstage zugeführt, und zwar wurden 2,40 g Natriumbenzoat, entsprechend 1,98 g Benzoësäure gegeben. Wie in den ersten Versuchen, übertrifft der Folinwert den Kjeldahlwert; die Differenz beträgt 1,076 g. Am Nachtage ist die Gesamtbenzoësäure noch immer vermehrt, freie Säure aber nicht nachweisbar. Berechnet

man die durchschnittliche Benzoësäureausscheidung, so ergibt sich ein Wert von 0,655; demnach beträgt die Steigerung der Ausscheidung 1,782 g. Von dieser Menge sind 1,076 nicht gepaart worden, also 60,0%. Die Mehrausscheidung am Nachtage beträgt 0.200 g, die gesamte also 1,982 g, d. h. die zugeführte Substanz ist quantitativ resorbiert und ausgeschieden worden. Berechnet man die Menge derselben, die gepaart wurde, so erhält man 54,2%.

Für die zweite Benzoësäuregabe ist die Berechnung schwieriger. Am 13. Versuchstage beträgt die Differenz 1,851 g zugunsten des Folinwertes, 49.4% der Gesamtbenzoësäure sind nicht an Glykokoll gefunden worden.

Tabelle VI.

Datum	Gewicht	Harnmenge	Spez. Gew.	Flüssigkeit	Ges.-N	Folin		Kjeldahl		Ges.-N Eg.-Ac.	% Eg.-Ac.-N	Ges.-N zu HS-Folin	Ges.-N zu HS Kjeldahl	% BS als HS	Bemerkungen
						Ges.-HS	Ges.-BS	Ges.-HS	Ges.-BS						
1.	67,2	1870	1012	500	8,845	1,082	0,736	1,382	0,940	0,108	1,22	4,17	6,40	100	
2.	67,0	965	1019	500	10,889	**1,221**	**0,830**	**1,140**	**0,775**	0,089	0,82	8,91	9,55	**93,3**	
3.	66,8	915	1020	500	11,58	1,100	0,748	1,145	0,779	0,089	0,77	10,52	10,11	100	Obstipation
4.	66,8	570	1026	1000	8,65	0,891	0,606	1,306	0,888	0,102	1,18	9,74	6,62	100	Karlsb. Wasser
5.	67,0	530	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
6.	66,6	700	1025	500	9,86	0,962	0,654	0,990	0,673	0,077	0,78	10,24	9,95	100	
7.	66,8	700	1025	500	9,075	**1,038**	**0,706**	**1,027**	**0,698**	0,080	0,88	8,74	8,83	**48,8**	
8.	67,0	650	1028	500	9,246	**3,584**	**2,437**	**2,001**	**1,361**	0,156	1,69	2,59	4,62	**55,8**	Am Vortag 2,4 g B-Na
9.	67,0	740	1024	500	10,629	1,258	0,855	1,378	0,937	0,107	1,01	8,44	7,71	100	
10.	68,0	880	1022	500	10,792	1,326	0,902	1,229	0,836	0,096	0,89	8,13	7,83	100	
11.	68,0	720	1020	500	8,004	0,914	0,622	1,263	0,859	0,099	1,24	8,75	6,39	100	
12.	68,2	630	1025	500	10.002	**1,023**	**0,696**	**0,767**	**0,522**	0,06	0,60	9,77	13.03	**75**	An demselb. Tage 4,0 g B-Na
13.	68,5	750	1024	700	10.938	**5,514**	**3,750**	**2,792**	**1,899**	0.218	2.00	1.98	3,84	**50,6**	Mittags etwas gebrochen
14.	68,7	920	1020	500	9,487	1,554	**1,057**	**1,103**	**0,750**	**0,086**	0,97	6,74	8,60	**70,9**	
15.	68,7	720	1025	500	10,934	1,011	0,687	1,220	0,830	0,095	0,87	10,81	8,96	100	

Da am 15. Tage die Gesamtbenzoesäureausscheidung trotz der sicherlich bestehenden Störungen des Chemismus — siehe die hohe Stickstoffausscheidung — wieder auf die frühere Höhe abgesunken ist — dürfen wir wohl, wenn auch mit einigem Vorbehalte mit dem gleichen Mittelwerte operieren. Dieser beträgt 0,655. Die Mehrausscheidung am 13. Tage macht also 3,095 g aus. Die verabreichte Menge von 4.0 g benzoësaurem Natrium entspricht 3.300 g Benzoësäure. Von dieser Mehrausscheidung sind 1,656 g also 53.9% nicht gepaart worden. Am Nachtage beträgt die Gesamtbenzoësäure 1,057, die Mehrausscheidung über den Mittelwert demnach 0,402 g. Insgesamt erreicht daher die Mehrausscheidung 3,497 g, die exogene Benzoësäure ist also auch diesmal quantitativ resor-

biert und ausgeschieden worden. Die ungepaarte Säure macht am Nachtage aber 0,791 g aus. Da die Gesamtmenge ungepaarter Säure an den beiden Tagen daher 4,066 g beträgt, muß daran auch endogene Säure beteiligt sein. Begnügen wir uns mit einer Annäherung, die hinter dem wirklichen Wert zurückbleibt, und berechnen wir die Relation freie Säure zu Zufuhr nur aus den Resultaten des 13. Tages, so ergibt sich, daß 93,7% nicht gepaart worden sind.

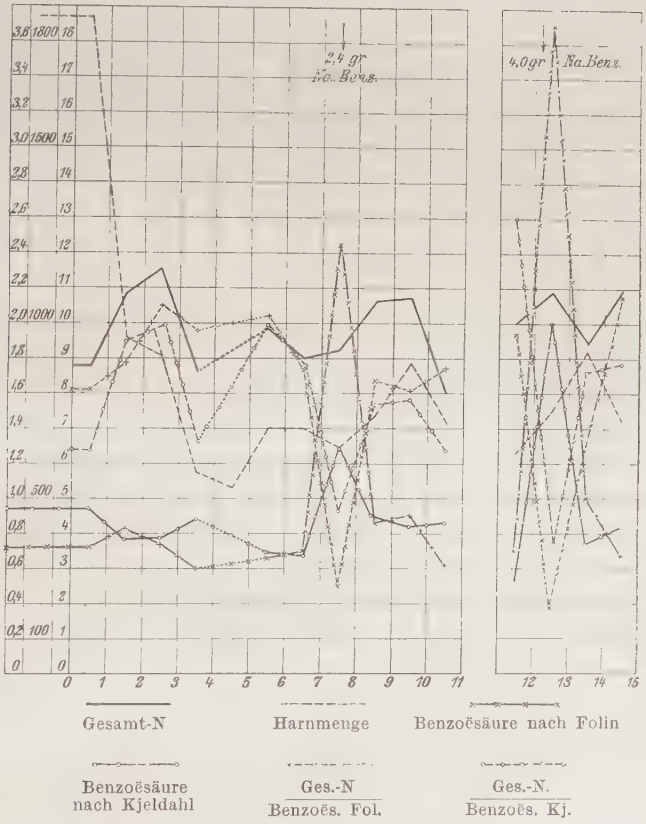


Fig. 3.

Bei einer Gabe von 1,98 Benzoësäure wurden also 54,2% der Zufuhr, bei einer von 3,30 g 93,7% nicht mit Glykokoll gekuppelt.

Bei diesem Kranken haben wir einigemal die Glykuronsäure bestimmt, weil es denkbar erschien, daß ein Teil der Benzoësäure mit Glykuronsäure gepaart auftrete. Die Benzoësäure-Glykuronsäure, die Magnus-Levy beim Hammel gefunden hat, ist ja von Brugsch zur Erklärung des von ihm konstatierten Hippursäuredefizits herangezogen worden.

Wir bedienten uns der kolorimetrischen Schätzungsmethode von C. Tollens, die darauf beruht, daß die Verdünnung des Harnes festgestellt wird, in der die Naphthoresorzinreaktion verschwindet. Die Methode ist nicht sehr genau, und die Reaktion wird auch von anderen Stoffen, als Glykuronsäure gegeben. Für unsere Zwecke, da es sich nur um den Nachweis einer eventuellen Vermehrung nach der Verfütterung der Benzoësäure handelt, ist sie vollkommen zureichend.

Es wurde keine Vermehrung der Glykuronsäure gefunden; die aus dem Tollenschen Versuch berechneten Mengen blieben am Benzoësäuretag die gleichen wie am Vortage. Demnach unterscheiden sich die Paralytiker in diesem Punkte nicht vom Gesunden, bei denen nach Dakin nach Gaben von 5,0 g Benzoësäure keine Vermehrung der Glykuronsäure zustande kommt.

Es erschien auch nicht uninteressant, die Ausscheidung des Aminostickstoffes zu untersuchen. Man konnte annehmen, daß ein Zerfall des Eiweißes durch die Benzoësäurewirkung zu einer Vermehrung der Aminosäuren führen würde, wenn zwar ein weitgehender Abbau des Proteinmoleküls, aber keine Paarung mit der Benzoësäure Platz gegriffen hätte. Die Methode ist ganz die, welche Kempner angewandt hat. Wir sehen daher von einer Mitteilung derselben ab.

Auch der Aminostickstoff des Harnes zeigte kein pathologisches Verhalten. Es wurden 2,5%, ein ganz normaler Wert gefunden. Das Ammoniak ist kaum vermehrt. Die absolute Ausscheidung betrug 0,4495 g, berechnet auf den Gesamtstickstoff 4,8%. Man wird vielleicht darin eine leichte Vermehrung sehen können, die mit der Benzoësäureausscheidung zusammenhängen könnte. Doch läßt sich nichts Sicheres darüber aussagen.

Die Gesamtergebnisse dieses Versuches lassen sich dahin zusammenfassen, daß die bei den beiden ersten Fällen beobachteten Erscheinungen sich auch hier wiederfinden. Proportional den Mengen zugeführte Benzoësäure steigt der Anteil der ungepaart ausgeschiedenen. Daß dieselbe in der Tat als Benzoësäure und nicht in Gestalt der Benzoësäure-Glykuronsäure in den Harn übertritt, geht aus den Resultaten der Bestimmungen nach Tollens hervor.

Auch spontan kommt gelegentlich freie Benzoësäure im Harn vor.

Die Stickstoffausscheidung ist allerlei Schwankungen unterworfen, die wahrscheinlich von der Harnmenge unabhängig, von der Benzoësäure beeinflußt sind.

Fall 4.

Die Versuchsresultate des 4. Falles sind für die Frage der Hippursäuresynthese nicht zu verwerten. Wenn wir denselben hier mitteilen, so geschieht dies deshalb, weil sich an demselben einige nicht uninteressante Besonderheiten demonstrieren lassen.

Tabelle VII.

Datum	Gewicht	Harnmenge	Spez. Gew.	Ges.-N	Folin		Kjeldahl		Ges.-N Eg-Ae	% Eg-Ae-N	Ges.-N zu HS Folin	Ges.-N. zu HS Kjeldahl	Bemerkungen
					Ges.-HS	Ges.-BS	Ges.-HS	Ges.-BS					
1.	74,2	940	1015	24,267	0,875	0,595	14,275	9,728	1,1135	4,6	27,73	1,69	
2.	—	640	1021	16,169	1,041	0,708	10,265	6,99	0,801	4,9	15,53	1,57	
3.	—	820	1019	21,169	1,245	0,847	13,122	8,936	1,024	4,8	17,00	1,61	
4.	—	720	1022	18,648	0,690	0,469	11,492	7,829	0,911	4,9	27,02	1,62	
5.	—	900	1021	23,058	1,041	0,708	14,112	9,61	1,101	4,8	22,13	1,63	Salvarsan
6.	—	940	1016	23,88	0,484	0,329	15,009	9,221	1,171	4,9	49,33	1,66	
7.	73,0	1080	1014	—	0,547	0,372	17,225	11,73	1,344	—	—	—	
8.	—	900	1019	23,222	1,822	1,239	14,433	9,829	1,126	4,8	12,74	1,60	
9.	—	960	1012	24,662	1,475	1,003	15,336	9,474	1,196	4,8	16,72	1,60	0,8 g Benz.-Na
10.	—	1000	1015	24,83	1,065	0,738	16,083	10,953	1,248	5,0	23,3	1,74	
11.	—	890	1018	22,827	1,411	0,963	14,242	9,719	1,111	6,9	16,8	1,60	
12.	—	720	1020	18,567	1,054	0,717	11,445	7,794	0,893	4,8	17,61	1,62	

Ein Blick auf die Tabelle zeigt, daß hier schwerste Stoffwechselstörungen vorliegen. Die Stickstoffausscheidung — bei einer Kost von etwa 12 g Stickstoff — ist abnorm hoch und äußerst ungleichmäßig; sie schwankt um 4—5 g von einem Tage zum anderen. Dabei ist die Harnmenge annähernd konstant.

Der essigätherlösliche Stickstoff ist ganz bedeutend vermehrt, er macht 4 – 5% des Gesamtstickstoffes aus und beträgt absolut meist mehr als 1 g. Jnfolgedessen ist eine auch nur angenäherte Berechnung der Hippursäure aus dem essigätherlöslichen Stickstoff ganz ausgeschlossen. Man überzeugt sich leicht aus der Tabelle VII, daß die Diskrepanz zwischen Folinwert und Kjeldahlwert zu groß ist, um irgend verwertet zu werden.

Für die Frage der Benzoësäureausscheidung sind daher nur die absoluten Folinwerte zu gebrauchen. Diese sind zunächst keineswegs auffallend. Sie schwanken etwas, unabhängig von dem Gange der Stickstoffausscheidung. Am 4. Tage sinkt der Folinwert ab; während der Mittelwert der Vortage 0,716 beträgt, werden nunmehr nur 0,469 ausgeschieden. Am 5. Tage, an dem Salvarsan injiziert wurde, steigt der Folinwert wiederum auf 0,708 an. Dieser Anstieg wäre den spontanen Schwankungen, die man auf allen Gebieten des Stoffwechsels bei der progressiven Paralyse antrifft, gleich zu werten, wenn wir nicht von dem ersten Falle her wüßten, daß das Salvarsan ein Auftreten freier Benzoësäure zur Folge haben kann. Die Annahme, daß es sich in der Tat um Salvarsanwirkung handelt, wird noch erhärtet durch den Umstand, daß die Folinwerte der Nachtage wiederum niedrig sind; der Durchschnitt beträgt nur 0,350 g.

Vom 8. Tage an steigen die Werte für die Gesamtbenzoësäure plötzlich an. Der Mittelwert der ersten zwei Tage ist 1,121 g, aller Tage bis zum Schluß 0,932 g, bleibt also auch über dem relativ hohen Durchschnitt der Tage 1 – 3 und übertrifft den Mittelwert der unmittelbar vorangehenden Tage um 0.351 g. Die Steigerung macht also gerade 100% der Ausscheidung der Vortage aus.

In diesem spontanen Anstieg verschwindet natürlich die Wirkung der am 9. Versuchstage gegebenen Benzoësäure vollständig.

Dieser Versuch gleicht in vieler Beziehung der dritten Periode des ersten Versuches. Wie dort, finden wir spontane Vermehrung der Benzoësäure und eine bedeutende Steigerung der essigätherlöslichen Stickstofffraktion zusammen mit großen Störungen des Eiweißumsatzes. Mehr läßt sich darüber nicht sagen.

Wohl aber lehrt dieser Versuch, wie der letzte Teil des ersten, daß in progredienten Phasen der Erkrankung essigätherlösliche, stickstoffhaltige Verbindungen in den Harn übertreten können. Dieselben bedürfen noch eingehender Untersuchung. Jedenfalls können diese Substanzen zu der von Allers beschriebenen Vermehrung des Reststickstoffes nicht unerheblich beitragen.

Anhangsweise sei hier noch über zwei Versuche an nicht paralytischen Kranken berichtet.

Der erste Fall betrifft einen Epileptiker.

Tabelle VIII.

Harnmenge	Ges.-N	Folin		Kjeldahl		Eg-Ae-N	% Eg-Ae-N	Ges.-N zu HS Folin	Ges.-N zu HS Kjeldahl
		Ges.-HS	Ges.-BS	Ges.-HS	Ges.-BS				
1120	5,394	0,496	0,337	2,526	1,746	0,21	3,7	10,83	2,13
1520	6,577	0,791	0,538	9,254	7,089	0,812	12,6	8,31	0,71

Auch hier zeigen sich allerlei pathologische Erscheinungen. Wir teilen auch diesen Versuch nicht etwa als eine Kontrolle unserer Resultate an Paralytikern mit, sondern mehr um zu zeigen, daß auf dem Gebiete der Hippursäuresynthese auch bei anderen Psychosen interessante Erscheinungen gefunden werden können. Wir hoffen Gelegenheit zu ausführlicher Bearbeitung aller dieser Fragen zu finden.

Was die starke Vermehrung des essigätherlöslichen Stickstoffes[1]) betrifft, so sei daran erinnert, daß Allers schon gelegentlich eine Vermehrung der ätherlöslichen Stickstofffraktion unabhängig von der (nach Blumenthal bestimmten) Hippursäure erwähnt hat.

[1]) Vgl. dazu die Bemerkung über Kauffmanns Befunde bei Epilepsie.

Inwieweit diese Erscheinungen mit sonstigen Stoffwechselstörungen der Epilepsie parallelgehen, soll in anderem Zusammenhange besprochen werden.

Der zweite Versuch wurde an einem Imbezillen angestellt, der eine ausgesprochene Polyurie hatte.

Tabelle IX.

Harnmenge	Ges.-N	Folin		Kjeldhal		Ges.-N Eg.-Ae	% N Eg.-Ae	Ges.-N zu HS Folin	Ges.-N zu HS Kjeldahl
		Ges.-HS	Ges.-BS	Ges.-HS	Ges.-BS				
2880	17,027	5,325	3,621	2,306	1,596	0,183	1,08	3,17	7,30
2590	11,821	3,652	2,483	2,294	0,866	0,102	0,86	3,23	9,10
2760	19,552	5,863	3,987	2,273	1,593	0,183	0,93	3,50	8,60

Zeigte der vorige Fall, daß die abnorme Vermehrung des essigätherlöslichen Stickstoffes gelegentlich bei anderen, als paralytischen Kranken vorkommen kann, so lehrt diese Tabelle, daß auch freie Benzoësäure spontan ausgeschieden wird von Kranken, die der Metalues vollkommen ferne stehen.

Wir sehen bei diesem Kranken die Folinwerte regelmäßig höher ausfallen als die Kjeldahlwerte, u. zw. betragen die Differenzen zugunsten der ersteren an den drei Versuchstagen 2,025, 1,597 und 2,394 g. Wir wissen nicht, ob diese Mengen auf freie Benzoësäure zu beziehen sind, oder ob vielleicht Benzoësäure-Glykuronsäure vorgelegen hat. Es wäre auch schließlich nicht ausgeschlossen, daß es sich um die Ausscheidung irgend eines pathologischen Stoffes gehandelt hätte. Jedenfalls wurden von der spontan ausgeschiedenen Gesamtbenzoësäure 55,9, 64,3 und 60,0% nicht in Verbindung mit Glykokoll ausgeschieden.

Eine Deutung dieser Versuche kann natürlich erst unternommen werden, wenn ein größeres Tatsachenmaterial zusammengetragen wurde.

Das Verhalten der Hippursäureausscheidung bei diesem Kranken könnte ja auch einen vereinzelten Befund darstellen. Immerhin unterscheidet es sich wesentlich von dem der Paralytiker, die eine spontane Vermehrung der Benzoësäure über die Hippursäure nur selten und nie in diesem Ausmaße zeigen.

Bevor wir nun in die Diskussion der Auffassungsmöglichkeiten für die erhaltenen Resultate eintreten, seien dieselben nochmals zusammengefaßt. Wir sehen dabei hier von allerlei Einzelheiten ab und befassen uns zunächst nur mit den Verhalten der exogenen Benzoësäure.

Wir fanden, daß unsere paralytischen Versuchspersonen nicht

imstande waren, auch ganz kleine Mengen exogener Benzoësäure restlos mit Glykokoll zu Hippursäure zu paaren; das nicht gepaarte Defizit steigt mit der Menge der zugeführten Benzoësäure.

Wo sich die Berechnung durchführen ließ, ergab sich, daß die Benzoësäure quantitativ resorbiert und ausgeschieden wurde.

Die Ausscheidung scheint zuweilen verzögert zu sein.

Es ist nicht mit Sicherheit ein Anzeichen der diuretischen Wirksamkeit der Benzoësäure zu konstantieren. Hingegen läßt sich anscheinend die durch die Benzoësäure bewirkte Mehrausscheidung an Stickstoff rechnerisch herausstellen. Aus derselben ergibt sich, daß das Glykokoll 2—3% des zerfallenden Eiweißes ausmachen dürfte. Dieses sind die Tatsachen, die weiterhin einem Deutungsversuch unterworfen werden sollen.

Andere Erscheinungen, wie die Schwankungen der Stickstoff- und Wasserbilanz, die Steigerung der essigätherlöslichen Stickstofffraktion sollen uns hier nicht beschäftigen. Zum Teil sind sie in der 3. Mitteilung über den Stoffwechsel der Paralyse bereits besprochen worden.

Diskussion und Deutung.

Die Tatsache, deren Deutung wir vor allem zu versuchen haben, läßt sich folgendermaßen aussprechen: Während beim Normalen selbst hohe Dosen Benzoësäure mit Glykokoll quantitativ zu Hippursäure gepaart werden, vermag der Paralytiker auch bei kleinsten Dosen die Synthese nicht quantitativ zu vollziehen; beim Normalen tritt ein Defizit erst bei Dosen von etwa 25 g und mehr auf, beim Paralytiker schon bei minimalen Mengen; in beiden Fällen steigt das Defizit, d. i. die nicht an Glykokoll gekuppelte Benzoësäure mit der Menge der Zufuhr.

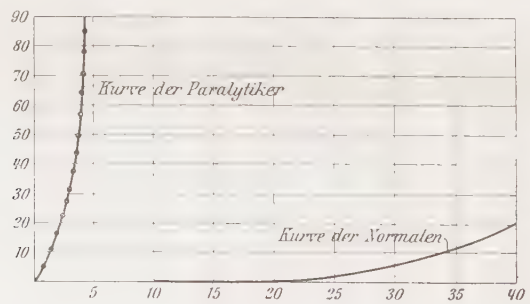


Fig. 4.

Annähernd läßt sich dieser Unterschied kurvenmäßig darstellen. Wir entnehmen die Normalwerte der Arbeit von Lewinski.

In Fig. 4 sind die Mengen verfütterter Benzoësäure als Abszissen,

die Prozente ungepaart ausgeschiedener Säure als Ordinaten verwendet. Der Unterschied der Normal- und der Paralytikerkurve ist deutlich.

Die Hippursäuresynthese besteht in einer Kuppelung des Glykokolls an die Benzoësäure. Ohne uns zunächst auf die Frage nach der Herkunft des Glykokolls einzulassen, wollen wir die Möglichkeiten aufzählen, die zum Erscheinen freier Benzoësäure im Harn führen können.

Wir verstehen dabei unter freier Benzoësäure denjenigen Anteil, der nicht an Glykokoll gebunden ist. Wiewohl wir auf Grund unserer Glykuronsäurebestimmungen der Ansicht sind, daß es sich in der Tat bei dieser Differenz um Benzoësäure als solche handelt, wollen wir doch dies einstweilen dahingestellt sein lassen.

Die erwähnten Möglichkeiten sind folgende:

Es könnte sich um eine vollkommen intakt verlaufende Synthese handeln und die fertig gebildete Hippursäure erst nach der Sekretion im Harne oder etwa an der Niere, sei es während der Sekretion oder durch Rückresorption zerlegt werden.

Es ist in der Tat bekannt, daß die Hippursäure bei der bakteriellen Harnzersetzung zerstört wird und daher freie Benzoësäure liefert. Darauf haben zuerst Velde und Stockvis aufmerksam gemacht. Seo setzte zu normalen Harnen Hippursäure zu und fand, daß eine Reihe von Mikroorganismen, vor allem Staphylo- und Streptokokken, die Hippursäure innerhalb von 48 Stunden zu spalten imstande sind. Die Zersetzung kann bei gewissen Prozessen, so bei paranephritischen Entzündungen, schon in der Niere beginnen, so daß von zugeführter Hippursäure ein Teil als freie Benzoësäure ausgeschieden wird.

Die Annahme einer Zersetzung wird besonders dann nahegelgt, wenn der Harn alkalisch reagiert oder Eiweiß enthält. Beides war bei unseren Fällen nicht der Fall. Außerdem bietet die sofortige Aufbewahrung der einzelnen Harnportionen im Eisschrank eine Garantie gegen die Zersetzung. Auch der niedrige Ammoniakwert, der an einem Tage, an dem freie Benzoësäure ausgeschieden wurde, gefunden wurde, erlaubt das Vorliegen einer Zersetzung auszuschließen.

Eine Zersetzung der schon gebildeten Hippursäure nicht durch Bakterienwirkung, sondern durch einen vitalen Prozeß hat zuerst Schmiedeberg angenommen. Bei Durchblutung überlebender Schweinsnieren, nicht aber bei der von Hundenieren, fand dieser Autor eine Spaltung von Benzylamin und Auftreten von Benzoësäure; das wirksame Ferment konnte aus Schweinsnieren mit Glycerin extrahiert werden und vermochte auch Hippursäure quantitativ zu zerlegen. Dieses „Histozym“ ist nicht den Nieren allein eigentümlich; seine Wirkung kann unter Umständen eine Hippursäuresynthese verdecken (siehe weiter unten). Schmiedeberg nimmt also ein Nebeneinanderbestehen eines synthetischen und spaltenden fermentativen Prozesses an.

Dieser Autor glaubte daher auch das Auftreten freier Benzoësäure im Harne auf ein Überwiegen der Tätigkeit des von ihm „Histozym" genannten Fermentes zurückführen zu sollen.

Velde und Stockvis zeigten bei Nachprüfung der Versuche von Schmiedeberg, daß der Harn in allen jenen Fällen, die freie Benzoësäure aufwiesen, alkalisch reagierte, und die Zerlegung also wahrscheinlich auf Bakterienwirkung zu beziehen sei.

Minkowski fand im Tierexperiment einen Unterschied zwischen Kaninchen und Hund, indem jenes nach Nephrotomie zugeführte Hippursäure nicht, dieser aber wohl zu spalten vermag. Diese Spaltung ist durch Antiseptica nicht zu verhindern. Daraus schließt Minkowski auf die Wirksamkeit eines Fermentes, zumindest beim Hunde.

Die jüngste Arbeit in dieser Frage von Brugsch und Hirsch bestreitet aber die Existenz dieser fermentativen Spaltung. Diese Autoren fanden, daß zugeführte Hippursäure auch vom Hunde quantitativ als solche ausgeschieden werde.

Für den Menschen liegen nur alte Angaben vor von Jaarsveldt und Stockvis (1877), die bei Gesunden keine, bei Nierenkranken manchmal eine Zerlegung gefunden haben wollen.

Für den Menschen ist also das Bestehen dieser Histozymwirkung zumindest nicht bewiesen, man kann sagen, sehr unwahrscheinlich. Somit dürfte diese Erklärungsmöglichkeit für unsere Befunde außer acht gelassen werden können.

Auch die Angaben, daß bei Nierenkrankheiten freie Benzoësäure im Harne erscheine oder die Hippursäuresynthese gestört sei, müssen als sehr zweifelhaft angesehen werden (s. o. die Literatur). Überdies bietet sich uns kein Anhaltspunkt für die Annahme von Nierenerkrankungen bei unseren Versuchspersonen. Albuminurie bestand nicht. (Der Harn wurde zum Zwecke der Nachweise von Albumosen mehrmals genau von Dr. Sacristán untersucht; Eiweiß fand sich nie). Auch klinisch konnte man kein Anzeichen von Nephritis entdecken. Auch diese an sich schon unwahrscheinliche Erklärung kann also nicht in Betracht kommen.

Man könnte auch daran denken, daß die Benzoësäure infolge allzu schneller Ausscheidung der Synthese entzogen worden sei; denn die Größe der Synthese hängt nach Wiechowski von der Zeit ab, innerhalb welcher die eingeführte Benzoësäure zirkuliert. Da wir aber geradezu eine Verzögerung der Ausscheidung konstatieren konnten, ist auch diese Deutung hinfällig.

Demnach muß die Störung an irgendeiner Stelle des synthetischen Prozesses gesucht werden. Wir müssen zuvor auf dessen Physiologie näher eingehen.

Schon Kühne und Hallwachs versuchten das Organ, in welchem die Synthese verläuft, aufzufinden. Für die Quelle des Glykokolls hielten

sie die Galle. Sie stellten Versuche an mit Verschluß des Ductus choledochus. Trotzdem bildete sich Hippursäure. Im Duodenum war keine Hippursäure zu finden; daher nehmen die Autoren an, daß die Hippursäure sich nicht im Duodenum, sondern wahrscheinlich in der Leber gebildet habe. Als Beweis diente ihnen das Versagen der Hippursäure-, bildung bei Leberabschluß (Benzoësäure wurde stomachal eingeführt).

Injizierten sie subcutan Gallenextrakt und Benzoësäure — wobei die Leber nicht ausgeschaltet war — so bildete sich reichlich Hippursäure. Daher halten diese Autoren die Leber für den Ort der Synthese. Es ist aber zu bemerken, daß nach Leberabschluß schwere Störungen des Chemismus auftreten, Acidose u. a., welche die Hippursäurebildung stören können.

Die Injektionen, die Kühne und Hallwachs machten, beweisen gar nichts dafür, daß die Synthese sich in der Leber vollziehe.

Meissner und Shepard betrachteten die Niere als die einzige Stelle der Hippursäurebildung. In ihren Versuchen nach Unterbindung der arteriellen und venösen Gefäßen der Niere der Kaninchen wurde benzoësaures Natrium eingeführt. Nach 3 Stunden wurde das Tier getötet. Da Meissner und Shepard im Blute dieser Tiere neben freier Benzoësäure auch geringe Mengen Hippursäure fanden, folgerten sie, daß diese durch einen die Synthese begünstigenden Einfluß retinierter, harnfähiger Stoffe zustande gekommen sei, eine Annahme, die als sonderbar bezeichnet werden darf.

Eine endgültige Lösung dieser Frage verdanken wir Bunge und Schmiedeberg.

Die erste Serie von Versuchen stellten sie an Fröschen an. Diese Autoren fanden, daß der Frosch nach Leberexstirpation sowohl bei Injektion von Benzoësäure und Glykokoll, wie von Benzoësäure allein Hippursäure zu bilden vermag; demnach war anzunehmen, daß beim Frosche die Synthese sich zumindest nicht nur in der Leber abspiele.

Auch nach Exstirpation der Niere bildeten die Frösche Hippursäure. Also ist bei diesen Tieren auch die Niere nicht der einzige Ort der Synthese.

Die zweite Serie von Versuchen wurde an einem Fleischfresser, und zwar am Hund durchgeführt. Nach Unterbindung der Lebergefäße ließ sich nicht sicher Hippursäure im Harne nachweisen. Die Autoren geben dafür folgende Erklärung: Bei Säugetieren wird nach Aufhebung des Leberkreislaufes infolge von Stauung im Pfortadersystem bei gewissen Organen die Zirkulation fast völlig sistiert; da ferner nach der Unterbindung der Niere keine Hippursäure zu finden war, konnte die Niere als der ausschließliche Ort der Synthese beim Hunde angesehen werden. Unterstützt wurde diese Vermutung durch Durchblutungsversuche an überlebenden Nieren, die mit defibriniertem Blute unter

Zusatz von Benzoësäure und Glykokoll durchspült wurden. Es konnte mit Sicherheit die Bildung von Hippursäure nachgewiesen werden.

Salomon bewies durch Versuche an nephrotomierten Tieren, daß bei Pflanzenfressern (Kaninchen) Hippursäure sich auch in der Leber, den Muskeln und dem Blute bilden könne.

Friedmann und Tachau konnten ebenfalls durch Versuche an überlebenden Organen zeigen, daß die Leber des Kaninchens in hervorragendem Maße die Fähigkeit besitzt, Hippursäure synthetisch zu bilden; diese Autoren vermißten dagegen dieses Vermögen in der Kaninchenniere.

Über den Ort der Synthese beim Menschen läßt sich nichts bindendes aussagen. Immerhin darf man annehmen, daß beim Menschen nicht die Niere allein als der Ort der Synthese in Betracht kommen dürfte, wie dies anscheinend beim Hunde der Fall ist, denn es steht, wie wir noch sehen werden, der Mensch hinsichtlich der Hippursäuresynthese offenbar dem Kaninchen näher als dem Hunde. Die Tierversuche sind für den Menschen angesichts seiner Mittelstellung zwischen Herbivoren und Carnivoren in keiner Hinsicht beweisend.

Übrigens kommt die Frage nach dem Orte der Synthese für die Deutung unserer Versuche nicht in Betracht, weil sich ja überhaupt die Stoffwechselstörungen der progressiven Paralyse vorderhand nicht auf ein Organ oder Organsystem beziehen lassen.

Über den Mechanismus der Synthese wissen wir folgendes: Im Jahre 1879 brachte H. Kochs zerhackte Niere von Hunden und Kälbern mit defibriniertem Blut, benzoësaurem Natrium und Glykokoll zusammen. Nach 7stündigem Stehen des Reaktionsgemisches an der Luft war eine gewisse Menge Hippursäure gebildet worden. Bei Anwendung von Hundeleber gelangen diese Versuche nicht.

Bei Temperatur von $-20°$ hört die Synthese auf. Wir können in diesen Versuchen den ersten Hinweis auf den fermentativen Charakter der Synthese sehen, wobei ein auch in der lebenden Zelle vorhandenes Enzym die Synthese besorgt. Die Anschauungen von Bunge und Schmiedeberg gehen dahin, daß die Synthese ein physiologischer Prozeß sei, der mit Intaktheit der Zellen verbunden sein müsse. Nähere Untersuchungen aber lassen, wie alle, so auch diese Synthese als einen enzymatischen Prozeß erscheinen.

Daß nämlich die Synthese nicht an die lebenden Zellen als solche gebunden ist, sondern einen enzymatischen Prozeß darstellt, bewiesen im Jahre 1900 Abelous und Ribot. Sie macerierten Schweine- und Pferdenieren im Wasser (bei Anwesenheit von NaF, um die Fäulnis zu verhüten), filtrierten die Flüssigkeit ab und ließen sie auf Glykokoll und Benzylalkohol einwirken. Es ließ sich nach Beendigung des Versuches Hippursäure nachweisen. (Statt Benzoësäure nahmen die Autoren Benzylalko-

hol, damit der Prozeß exotherm verlaufe.) Wenn die Niere vor der Maceration gekocht wurde, blieb die Hippursäurebildung aus.

Ähnliches fand Bernizone (1901). Er zerhackte Schweine- und Pferdenieren unter Fluornatriumzusatz, versetzte sie mit Glykokoll und Benzylaldehyd (bzw. Benzylalkohol), digerierte 24 Stunden bei 40° und erhielt merkliche Mengen Hippursäure. Wenn der Nierenbrei vorher gekocht war, bildete sich keine Hippursäure. Die Hippursäuresynthese ist daher nach Bernizone ein enzymatischer, endotherm verlaufender Prozeß, welcher daher in vitro eine Energiequelle nötig hat, die durch die Oxydation des Aldehyds zu Benzoësäure gegeben ist.

Bashford und Cramer (1902) unterwarfen die Angaben Bunges und Schmiedebergs, daß bei Zerstörung der Nierenzellen sich keine Hippursäure bilden könne, einer Kritik und meinen, es liege dies in rein mechanischen Ursachen. Daher verwandten die Autoren zerstampfte Niere, bei der die gründliche Zertrümmerung aller Zellen unter dem Mikroskop kontrolliert wurde; der Organbrei wurde mit Glykokoll und Benzoësäure in einem Autoklaven, aus dem die Luft durch Sauerstoff verdrängt worden war, und in dem der Druck 10 Atmosphären betrug, digeriert. Diese Versuchsbedingungen ähneln den Verhältnissen in Organismen.

Die Resultate der Hippursäurebildung waren fast dieselben wie mit intakten Nieren unter denselben Bedingungen erhalten worden waren. An der Luft hatte sich keine Hippursäure gebildet. Wenn sich auch in dem Fall, wo Nierengewebe zerstört, die Synthese in Protoplasma vollziehen würde, müßte man auch an der Luft diese Synthese erhalten. Daher ist die Synthese also ein rein chemischer, fermentativer Prozeß.

Wenn der beschriebene enzymatische Prozeß der Hippursäuresynthese bei der progressiven Paralyse geschädigt wäre, so könnte man dadurch das gefundene Verhalten bei Verfütterung von Benzoësäure erklären.

Ein direkter Beweis für diese Deutung ist nicht zu erbringen. Es ließe sich ein Weg dazu denken, der vielleicht auch in weiteren Untersuchungen beschritten werden wird (s. w. u.).

Demnach können nur Wahrscheinlichkeitsgründe für oder wider diese Annahme beigebracht werden. Unseres Erachtens lassen sich Gründe dafür nicht auffinden, außer eben der, daß dadurch die Erscheinung eine Erklärung finden würde.

Hingegen läßt sich einwenden, es sei unwahrscheinlich, daß der paralytische Organismus zwar die endogen gebildeten 0,6 oder auch 0,8 g Benzoësäure fast immer restlos zu paaren vermöge, nicht aber die 0,66 g exogen zugeführter Substanz. Selbst wenn man berücksichtigt, daß die endogen gebildete Benzoësäure vermutlich kontinuierlich zugeführt wird, und ihre Konzentration daher eine geringere ist, scheint

dieser Einwand nicht ausschlaggebend, denn auch die exogene Benzoësäure zirkuliert mehr als 24 Stunden im Organismus[1]).

Auch eine Schädigung der Enzymwirkung durch die Anwesenheit einer übermäßigen Menge, eines der reagierenden Stoffe ist nicht annehmbar. Wir wissen, daß die enzymatischen Prozesse, wie andere chemische Umsetzungen auch, einem Gleichgewichtszustande zustreben, was durch die Symbole

$$R_1 + R_2 \rightleftarrows R_3$$

ausgedrückt wird, worin R_1, R_2 und R_3 die reagierenden Stoffe bedeuten. Die Gleichung besagt, daß jede Vermehrung des einen oder anderen Stoffes das Gleichgewicht verschiebt. Ist z. B. R_1 in besonders großer Menge vorhanden oder R_3, so wird die Synthese weniger vollständig ausfallen. Wenn also im Falle der Hippursäuresynthese Benzoësäure in besonderen Mengen vorhanden ist, so könnte eine Hemmung der Synthese auftreten. Diese Auffassung ist aber hinfällig, weil gerade in diesem Falle die Bedingungen des physikalisch-chemischen Experimentes im Organismus nicht erfüllt sind; denn das Reaktionsprodukt wird fortwährend durch die Harnsekretion entfernt, und daher sind die Bedingungen für eine vollkommene Synthese die günstigsten.

Wir werden nun im Nachstehenden zeigen, daß sich für eine andere Deutung schwerwiegende Gründe geltend machen. Wir werden uns überzeugen, daß die nunmehr zu besprechende Annahme nicht nur eine Deutung unserer Befunde, sondern auch eine Einordnung derselben in die Reihe der übrigen bei der Paralyse gefundenen Stoffwechselstörungen zuläßt.

Wir halten daher, solange entscheidende Gründe dagegen nicht vorliegen, die nunmehr zu entwickelnde Hypothese für die plausibelste Auffassung unserer Befunde.

Endlich also kann die Synthese versagen, weil das notwendige Glykokoll nicht disponibel ist. In diesem Falle könnten die synthetischen Fähigkeiten vollkommen intakt sein, die Paarung würde nicht zustande kommen. Um diese Möglichkeit zu erörtern, werden wir auf die Frage nach der Herkunft des Glykokolls, das zur Hippursäuresynthese dient, etwas eingehen müssen.

Wir können uns vorstellen, daß das Glykokoll zerstört wird, bevor es an den Ort der Synthese und in Kontakt mit der Benzoësäure gelangt. Dies ist größtenteils das Schicksal des von außen zugeführten Glykokolls. Wir haben hier nicht über das Verhalten des Glykokolls überhaupt zu berichten und können daher die Frage nach demselben bei Zufuhr per os oder subcutan beiseite lassen. Vermutlich wird dasselbe bei

[1]) Diese Deutung könnte weit eher für den oben mitgeteilten Fall von Imbezillität (Tabelle IX) Geltung haben.

Zufuhr nicht zu großer Dosen restlos oxydiert (Ignatowski, Abderhalden, Bergell, und Salaskin); erst bei sehr hohen Gaben tritt ein Teil unverändert in den Harn über (Salkowski). Ob das bei verschiedenen Krankheiten (neben anderen Aminosäuren) im Harn nachweisbar Glykokoll exogener Herkunft ist, muß dahingestellt bleiben.

Nach Jaarsveldt und Stockvis erhöht intravenöse Zufuhr von Glykokoll die Hippursäuresynthese nicht. Sprengels gegenteilige Ansicht haben Bunge und Schmiedeberg im Versuch am Hunde nicht bestätigen können; durch Leberexstirpation hingegen läßt sich am Frosch eine deutliche Steigerung der Hippursäureausscheidung nach Zufuhr von Glykokoll und Benzoësäure gegenüber der Wirkung von Benzoësäure allein nachweisen. Beim Durchströmungsversuche (Hundeleber) kamen die Autoren zum Schlusse, daß doch ein Teil des exogenen Glykokolls mit Benzoësäure gepaart werde.

Ferner hat Wiener beim Kaninchen eine Steigerung der Synthese durch Glykokollinjektionen erzielen können; hingegen haben Friedman und Tachau durch Zusatz von Glykokoll zur Durchblutungsflüssigkeit in ihren Versuchen an der überlebenden Kaninchenleber keine Erhöhung gefunden.

Für das Glykokoll steht die Sache nun wohl so, daß zwar vielleicht bei subcutaner Zufuhr oder bei Verfütterung größerer Mengen ein Teil auch an der Synthese teilnimmt, daß aber die größte Menge zerstört wird.

Inwieweit andere Aminosäuren bei Zufuhr von außen Glykokoll liefern können, das für die Synthese disponibel ist, ist strittig. Hoffmann konnte eine Steigerung der Hippursäureausscheidung durch Alanin, Leuzin und Asparaginsäure nicht erzielen; auch Wiener gelang dies nicht, während Lewin positive Resultate erhielt und auch für das exogene Leuzin einen Abbau zu Glykokoll annahm. Daß aber die Bausteine des Nahrungseiweißes für die Hippursäuresynthese gemeinhin gar nicht in Betracht kommen, geht aus den Versuchen Lewinskis hervor, der einen Unterschied an der Hippursäuresynthese bei eiweißarmer und eiweißreicher Kost nicht feststellen konnte.

Die Aminosäuren der Nahrung werden jedenfalls zumeist zum größten Teile in Harnstoff umgewandelt. Dies geht auch aus dem Überwiegen des prozentualen Wertes für Harnstoff im exogenen Eiweißumsatz (bei eiweißreicher Nahrung) über die im endogenen hervor (s. Folin). Die Desaminierung und Umwandlung zu Harnstoff erfolgt vermutlich in der Leber. Die Nahrungsaufnahme ist überdies nicht mit den Versuchsbedingungen, in denen Glykokoll in großen Mengen in konzentrierter Lösung, vielleicht intravenös zugeführt wird, zu vergleichen.

Mit größter Wahrscheinlichkeit läßt sich sagen, daß für die Hippursäuresynthese nur endogenes Glykokoll in Frage kommt, um so mehr als

die Synthese auch im Hungerzustande abläuft. Nun wäre zu fragen, ob nicht das endogene Glykokoll etwa zerstört werden könnte. Für eine derartige Annahme fehlt uns jeder Anhaltspunkt. Dagegen spricht die Tatsache, daß die prozentualen Harnstoffwerte bei der progressiven Paralyse im allgemeinen niedrig sind. Wollte man aber eine die Norm übertreffende Zerstörung endogener Eiweißabkömmlinge annehmen, so müßte man abnorm hohe Prozente Harnstoff erwarten. Demnach glauben wir diese, in sich schon nicht plausible Annahme ablehnen zu sollen.

Wenn der Synthese kein Glykokoll zu Gebote steht, so könnte dies auch daher rühren, daß das Eiweiß nicht zerfällt und kein Glykokoll liefert. Dabei ist es vor der Hand nebensächlich, welche Ursachen dieser Eiweißzerfall hat, und ob er durch die Benzoësäurewirkung über die Norm hinaus erhöht wird. Da nun in der Tat eine gewisse Paarung der exogenen Benzoësäure stattfindet, kann von einem vollkommenen Versagen des Eiweißzerfalles nicht die Rede sein. Außerdem läßt sich eine Steigerung des Eiweißzerfalles an den Tagen der Benzoësäuredarreichung herausrechnen. Wenn also, was dadurch nahegelegt wird, die Benzoësäure eine Steigerung des Eiweißzerfalles zu bewirken vermag und die Synthese deshalb nur partiell abläuft, weil der Zerfall nicht zureichend ist, so müßte die Menge der gepaarten Säure mit den Mengen der zugeführten ansteigen, da die größere Dosis auch den stärkeren Reiz abgibt. Wir sehen aber gerade das umgekehrte Verhalten, indem die Mengen der gepaarten Benzoësäure mit den verfütterten absinken. Also muß die Annahme eines quantitativ unzulänglichen Zerfalles aufgegeben werden.

Es bleibt also nur die Möglichkeit, daß das Eiweiß zwar zerfällt, aber kein Glykokoll liefert (die Annahme, daß gebildetes Glykokoll späterhin zerstört werde, haben wir bereits widerlegt).

Hier müssen wir uns wiederum mit den Tatsachen der Physiologie auseinandersetzen.

Wir haben gesehen, daß die Gesetze der Hippursäuresynthese beim Paralytiker offenbar dieselben sind, wie beim Normalen, und daß es sich nur um eine gewaltige Verschiebung der quantitativen Beziehungen derselben handelt.

Daher müßte eine Analyse der normalen Hippursäuresynthese ohne weiteres den Punkt erkennen lassen, an welchem die in dem Falle der Paralyse vorliegende Störung angreift. Leider herrscht auch hier keine einheitliche Meinung, und viele Einzelfragen sind noch kontrovers. Immerhin läßt sich meines Erachtens einiges bereits mit Bestimmtheit aussagen.

Wir haben bisher immer angenommen, daß das zur Hippursäure herangezogene Glykokoll aus dem Eiweiß abstamme, sei es, daß es im Proteinmolekül präformiert enthalten, sei es, daß es aus höheren Amino-

säuren erst entstanden sei. Es ist aber auch der Möglichkeit zu gedenken, daß das Glykokoll synthetisch gebildet werden könnte und zwar aus Ammoniak und Essigsäure. Dieser Gedanke wurde zuerst durch Cohns Versuche nahegelegt, der eine Paarung von Essigsäure- und Ammoniakresten bei der Verfütterung von μ-Nitrobenzaldehyd an Kaninchen beobachtete. Denn es entstand Acetyl-μ-Aminobenzoesäure.

$$C_6H_4\begin{matrix}NO_2\\COH\end{matrix} \rightarrow C_6H_4\begin{matrix}NH_2\\COOH\end{matrix} \rightarrow C_6H_4\begin{matrix}NH\cdot CO\cdot CH_3\\COOH\end{matrix}$$

Nitrobenzaldehyd → Aminobenzoësäure → Acetylaminobenzoësäure.

In der Tat zeigten auch Versuche, bei denen zugleich mit der Benzoësäure essigsaures Ammonium verfüttert wurde, eine Zunahme der Hippursäuresynthese. Einen strikten Beweis darf man allerdings darin nicht sehen, nur einen Hinweis auf Möglichkeiten, die erst einer exakten Prüfung unterzogen werden müssen. Auch Friedmann und Tachau gedenken dieser Entstehungsmöglichkeit des Glykokolls und weisen darauf hin, daß als Zwischenstufe die Glyoxylsäure in Betracht kommt. Damit wäre die Glykokollbildung als ein Spezialfall der Knoopschen Synthese von α-Aminosäuren aus α-Ketonsäuren durch Anlagerung von Ammoniak zugeordnet; diese Synthese ist in dem Schema

$$\begin{matrix}R\\\cdot\\CO\\\cdot\\COOH\end{matrix} \quad + NH_3 \rightleftarrows \quad \begin{matrix}R\\\cdot\\CH\cdot NH_2\\\cdot\\COOH\end{matrix}$$

symbolisiert. Die direkte Verbindung von Ammoniak und Essigsäure könnte ja nur, wie Fürth bemerkt, zu Azetamid $CH_3CO\cdot NH_2$, nie aber zu Glykokoll $NH_2\cdot CH_2COOH$ führen.

Während die theoretische Möglichkeit einer synthetischen Entstehung des Glykokolls auf dem angedeuteten Wege keineswegs bestritten werden soll, scheint mir doch dieselbe für die Frage der Hippursäuresynthese, insonderheit für die Paarung größerer Mengen von Benzoësäure nicht von allzugroßer Bedeutung. Denn so verständlich es ist, daß auf Zufuhr von Benzoësäure hin, die ja überdies nicht ungiftig ist, ein Eiweißzerfall auftritt, indem die Benzoësäure eine Reizwirkung entfaltet, so seltsam mutet doch die Annahme an, daß die Zufuhr von Benzoësäure dem Organismus zu einer plötzlichen Steigerung der ziemlich komplizierten Synthese veranlassen sollte[1]).

Wir haben schon oben bemerkt, daß hinsichtlich der Hippursäuresynthese zwischen Pflanzen- und Fleischfressern ein großer Unterschied besteht. Während bei diesem die Synthese beschränkt ist, und das zur

[1]) Die soeben erschienene Arbeit von Epstein und Bookman (Journ. biol. Chem. **13**, 117. 1913), die eine solche Auffassung vertritt, scheint uns keinen zwingenden Grund dafür beizubringen, insbesondere da sie den Eiweißzerfall (s. w. u.) nicht erklärt.

Paarung benötigte Glykokoll nur bis zu einer gewissen Grenze aus dem intermediären Stoffwechsel gedeckt werden kann, vermag der Pflanzenfresser anscheinend unbegrenzt Glykokoll zu produzieren.

Die von Fleischfressern gelieferten Glykokollmengen entsprechen denen, die man auch bei der Hydrolyse der Protëine in vitro erhalten kann.

Brugsch hat den Menschen dieser Gruppe zugezählt. Doch haben andere, so Weintraud und vor allem Dakin, diese Stellung nicht anerkannt. Es scheint uns, daß insbesondere Dakins Resultate entscheidend sind, weil derselbe die Hippursäure bestimmt und zur Deckung der zugeführten Benzoësäure zureichend gefunden hat. Bei diesen Methoden, deren Fehlergrenze immer nach dem Defizite zu liegt, ist diejenige Arbeit die verlässigere, die die größeren Werte liefert.

Die nahezu unerschöpflichen Glykokollmengen, über die der Organismus des Pflanzenfressers verfügt, können nicht präformiert im Eiweiß enthalten und aus demselben infolge des toxischen Eiweißzerfalles freigeworden sein. Denn der Glykokollgehalt des Körpereiweißes ist beim Pflanzenfresser von dem beim Fleischfresser nicht verschieden; nach Abderhalden, Gigon und Strauß beträgt er in beiden Fällen etwa 3 Prozent.

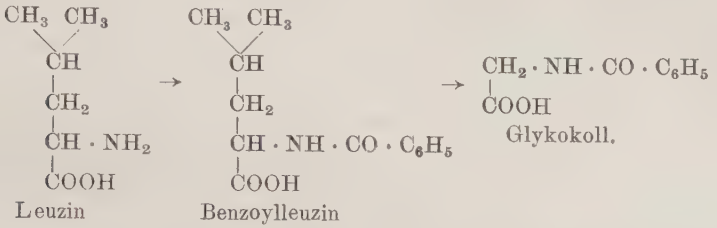
Da die Synthese beim Pflanzenfresser mit der Dauer der Zirkulation der Benzoësäure wächst und bei tagelanger Vergiftung unverändert bleibt, so vermutet Wiechowski, daß diese Tiere (er experimentierte an Kaninchen) in der Tat unerschöpflich Glykokoll produzieren. Auch Cohn hat für das intermediäre Glykokoll sehr hohe Werte erhalten und eine Beziehung desselben zum Eiweißzerfall angenommen. Wiener allein glaubt an einen beschränkten Glykokollvorrat auch beim Kaninchen. Doch hat Wiechowski zeigen können, daß unter Umständen bis 64% des Gesamtstickstoffes als Glykokoll ausgeschieden werden; er sieht daher im Glykokoll eine Vorstufe für einen großen Teil des normalerweise ausgeschiedenen Harnstoffes.

Zimmermann hat geglaubt, die in der Galle enthaltene Glykocholsäure als Quelle für das Glykokoll ansprechen zu sollen, weil er bei Verschluß des Gallenganges Ausscheidung der zugeführten Benzoësäure als solche fand. Rosenberg zeigte aber, daß auch bei Abwesenheit von Galle die Hippursäure gebildet wird. Überdies müßte man fragen, woher dann das Glykokoll der Glykocholsäure stammt.

Nach Friedmann und Tachau entsteht das Glykokoll erst unter der Einwirkung der Benzoësäure. Es würde also nicht als normale Vorstufe des Harnstoffes in Betracht kommen.

Wir sehen also, daß der Pflanzenfresser und ähnlich, wenn auch vielleicht nicht in demselben Umfange, der Mensch große Glykokollmengen zu liefern vermag; diese werden vermutlich aus kohlenstoff-

reicheren Bausteinen der Eiweißmoleküle gebildet. Man hat vermutet, daß die Benzoësäure sich zuerst mit den höheren Aminosäuren paare und die Benzoylverbindung zu Glykokoll abgebaut werde. Der Vorgang würde sich z. B. für das Leuzin folgendermaßen darstellen:



Zahlreiche Versuche mit benzoylierten Aminosäuren, die Magnus-Levy angestellt hat, haben diese Vorstellung jedoch nicht zu stützen vermocht. Auch die Untersuchung des Verhaltens alkylierter Aminosäuren (Friedmann) brachte hier keine Aufklärung.

Es läßt sich also vorderhand nur sagen, daß aus dem Eiweiß mehr Glykokoll entsteht, als darin präformiert enthalten ist.

Es fragt sich, ob dieses Glykokoll bei Benzoësäureverfütterung einfach den Umsetzungen des normalen endogenen Eiweißabbaues entzogen wird, oder ob die Benzoësäure einen über den gewöhnlichen hinausreichenden Zerfall zu provozieren vermag. Es wäre ja denkbar, daß der normale endogene Eiweißzerfall durch die Anwesenheit der Benzoësäure in andere Bahnen gelenkt würde oder das intermediär entstehende Glykokoll von der Säure abgefangen würde. Dieser Ansicht scheint Wiechowski zu sein, wenn er (l. c. S. 259) schreibt: „es ..... gibt die Benzoësäuremethode nur Minimalwerte für jene Glykokollmengen, welche zur Zeit des Kreisens der Benzoësäure im Blute intermediär vorhanden sind."

Doch gibt es Tatsachen, die auf einen gesonderten, durch die Benzoësäure erst hervorgerufenen Eiweißzerfall hinweisen. Wenn dies auch beim Kaninchen nicht der Fall sein mag, so ist diese Erscheinung für den Menschen doch sichergestellt. So hat Lewinski z. B. folgende Werte für die Gesamtstickstoffausscheidung gefunden:

Vorperiode:	7,27	5,94
	6,78	5,39
	4,14	6,45
Benzoësäure-Tag:	**9,03**	**8,57**
Nachperiode:	5,70	5,13
	5,20	6,18

Auch in unseren Versuchen war eine Mehrausscheidung an Stickstoff trotz der geringen Mengen Benzoësäure nicht zu verkennen[1]).

Wir kommen demnach zu folgender Vorstellung von der Hippursäuresynthese:

Die Benzoësäure bewirkt einen Eiweißzerfall, der bis zum Glykokoll fortschreitet und die Paarung ermöglicht. Die Stickstoffmehrausfuhr wird beim Normalen fast ausschließlich vom Glykokoll bestritten. Daher wird das zerfallende Eiweiß nahezu restlos bis zum Glykokoll abgebaut.

Daß die Mehrausscheidung an Stickstoff vom Glykokoll gedeckt wird, geht aus zahlreichen Versuchen hervor.

Betrachten wir nun die Verhältnisse beim Paralytiker, so sehen wir die Benzoësäure auch einen Eiweißzerfall bewirken, der aber nur zum geringsten Teil durch die Zunahme an Glykokoll gedeckt wird. Daher dürfen wir annehmen, daß die Reizwirkung der Benzoësäure sich gerade so wie beim Normalen geltend macht, der Zerfall aber nicht so weit fortschreitet, daß genügend Glykokoll frei würde.

Entweder macht die Eiweißzersetzung schon bei relativ komplexen Bruchstücken halt, oder die höheren Aminosäuren können nicht zu Glykokoll abgebaut werden. Gegen diese zweite Möglichkeit spricht, daß eine Vermehrung der Aminostickstoff-Fraktion des Harnes nach Benzoësäureverfütterung nicht bemerkt werden konnte.

Man darf also annehmen, daß die quantitativ wohl ausreichende Eiweißzersetzung qualitativ pathologisch ist, da sie nicht bis zu den erforderlichen, tief abgebauten Endprodukten fortschreitet.

Einen direkten Hinweis dürfen wir in dem Verhältnis der Mehrausscheidung an Glykokoll zu dem zersetzten Eiweiß sehen. Wenn alles Eiweiß zu Glykokoll abgebaut wird, wie das z. B. bei den Versuchen von Lewinski der Fall ist, so ergibt sich folgende Beziehung. Die Mehrausscheidung an Stickstoff sei n; sie entspricht 7 n Eiweiß und besteht zu 100% aus Glykokoll; n g Stickstoff entsprechen 5,53 n g Glykokoll. Also haben 7 n g Eiweiß 5,53 n g Glykokoll geliefert oder rund 80%.

Aus unseren Berechnungen hat sich aber nur ein Glykokollwert von höchstens 4% ergeben. Daher ist zu schließen, daß das Eiweiß nur zum geringsten Teil zu Glykokoll abgebaut, zum größten Teil aber in Gestalt anderer Verbindungen ausgeschieden wurde.

Welche Verbindungen dies sind, werden erst weitere Versuche, bei denen der Harnstoff und der Schwefel zu bestimmen sein werden, ergeben.

In diesem Verhalten gibt sich eine auffallende Analogie kund zu

[1]) Vgl. die Untersuchungen von Virchow, Kumagawa und Salkowski, die in Übereinstimmung mit Wiechowski eine Steigerung des Stickstoffumsatzes konstatieren.

der von Allers beschriebenen Stoffwechselstörung. Allers hat die Hypothese aufgetsellt, daß der bei der Paralyse quantitativ gesteigerte endogene Eiweißumsatz qualitativ gestört ist, indem er nicht bis zu den normalen Endprodukten abläuft; es werden vielmehr allerlei intermediäre, komplexe Verbindungen ausgeschieden. Da, wie gezeigt wurde, für die Glykokollbeschaffung zur Hippursäuresynthese wesentlich der endogene Eiweißumsatz in Frage kommt, und wir zwar einen Zerfall, nicht aber einen vollkommenen Abbau anzunehmen berechtigt sind, so finden wir auf dem Gebiete der Hippursäuresynthese die Hypothese von Allers bewährt.

Es kann damit für die definitive Berechtigung dieser Hypothese nichts gesagt sein; wohl aber dürfte ihr Wert als Arbeitshypothese gestützt werden, wenn man — wie es hier der Fall ist — ausgehend von ganz anderen Fragestellungen, zu der gleichen Auffassung des Stickstoffumsatzes gelangen kann.

Wir definieren nun also — immer unter ausdrücklicher Betonung des vorläufigen Charakters unserer Aufstellungen — die Störung der Hippursäuresynthese bei der progressiven Paralyse folgendermaßen:

Der paralytische Organismus vermag selbst kleine Mengen Benzoësäure nicht mit Glykokoll zu paaren, weil das auf den Reiz der Benzoësäure hin zerfallende Eiweiß nicht bis zum Glykokoll abgebaut wird.

Es erübrigen sich noch einige Bemerkungen. Wir haben zu Beginn dieses Abschnittes bemerkt, daß sich der Paralytiker auch kleinen Mengen Benzoësäure gegenüber so verhalte, wie der Normale gegenüber großen. Dies ist richtig, solange wir uns auf die rein deskriptive Betrachtung beschränken. Es ist unrichtig, wenn wir den Ursachen nachgehen. Denn die Synthese versagt beim Normalen nicht deshalb, weil das zerfallende Eiweiß kein Glykokoll liefert, sondern weil Eiweiß eben nur bis zu einer bestimmten Grenze zerfällt. Es könnte ferner auffallen, daß der von uns berechnete Glykokollwert der zerfallenden Proteine (maximal 4%) mit dem von Abderhalden, Gigon und Strauß festgestellten Prozentgehalt des Körpereiweißes an Glykokoll übereinstimmt. Man könnte versucht sein anzunehmen, es gehe nur das präformiert im Eiweißmolekül enthaltene Glykokoll die Paarung ein, während aus den anderen Bausteinen kein Glykokoll gebildet werde. Wiewohl auch diese Anschauung sich in den Rahmen unserer Hypothese zwanglos einfügen würde, glauben wir doch nicht an ihre Wahrscheinlichkeit. Denn es müßte die Störung in einer Unfähigkeit, die höheren Aminosäuren zu Aminoessigsäure abzubauen, bestehen; dies ist aber der mangelnden Vermehrung der Aminosäuren des Harnes wegen unwahrscheinlich. Besteht aber die Störung wiederum darin, daß komplexere Substanzen (Peptide) gebildet werden, so ist nicht einzusehen, warum gerade das Glykokoll frei werden

sollte, das doch vermutlich nicht nur in einer Endstellung im Protëinmolekül steht. Man müßte dann die Hilfshypothese aufstellen, es gäbe Eiweißkörper mit Glykokoll in Endstellung; dieses bröckelt auf den Reiz der Benzoësäure hin ab, während der Rest des Moleküls nur stellenweise zerfällt. Uns erscheint diese Annahme aber sehr gewagt und die Übereinstimmung der Zahlen wohl nur ein Zufall.

Wir haben oben darauf aufmerksam gemacht, daß sich der Glykokollwert des zerfallenden Protëins einmal mit 1,6, einmal mit 3—4% berechnet. In dem ersten Falle handelt es sich um die Wirkung von 0,8, im zweiten von 2,4 g Natriumbenzonat. Man kann sich vorstellen, daß die Reizwirkung der größeren Menge doch so stark gewesen sei, einen weitergehenden Zerfall und damit die Produktion einer relativ größeren Menge von Glykokoll auszulösen. Es wird sich diese Frage in weiteren Versuchen beantworten lassen. Die Annahme ist bestätigt, wenn es sich zeigen läßt, daß der Glykokollwert der zerfallenden Eiweißkörper mit den Mengen zugeführter Benzoësäure steigt.

Schließlich sind noch einige Worte über andere in den Versuchen beobachtete Eigentümlichkeiten zu sagen.

Da ist erstens das gelegentliche spontane Auftreten freier Benzoësäure. Dasselbe kann weiter nicht wundernehmen. Daß durch Schwankungen der Benzoësäuremenge einerseits und Schwankungen der Stoffwechselstörungen andererseits zuweilen ein Mißverhältnis zustande kommen kann, ist verständlich.

Zweitens ist der Salvarsanwirkung zu gedenken. Wenn auch unsere Erfahrungen hierüber noch zu wenig zahlreich sind, als daß irgend ein Urteil möglich wäre, so können wir doch konstatieren, daß das Salvarsan regelmäßig ein Aufsteigen des Folin- über den Kjeldahlwert zur Folge hatte. Wir glauben uns berechtigt, einen kausalen Zusammenhang anzunehmen. Die Erscheinung ist vorderhand nicht zu erklären. Wir wissen nicht, ob es sich um freie Benzoësäure oder um etwas anderes handelt. Bemerkenswert ist, daß die flüchtigen Fettsäuren des Harnes (vgl. die II. Mitteilung, Dahm) nach Salvarsan keine Vermehrung zeigen. Wir können einstweilen in dieser Erscheinung nur einen Hinweis auf das Bestehen deutlicher Stoffwechselwirkungen des Salvarsans sehen. Nur ausgedehntere Versuche, insbesondere auch an nicht paralytischen Kranken, werden darüber Aufklärung bringen können.

Die sonstigen pathologischen Erscheinungen sollen hier, wie gesagt, keine Erörterung finden.

Es werden noch umfängliche Versuche notwendig sein, um die hier angeschnittenen Probleme zu klären. Insbesondere müßte die Frage entschieden werden, ob nicht doch ein gewisses synthetisches Unvermögen mit im Spiele ist. Diese Frage ist durch Versuche mit Glykokollzufuhr natürlich nicht zu beantworten, weil das Glykokoll der Nahrung

zu rasch verändert wird und nicht an die Benzoësäure gelangt. Auch Glykokollinjektionen dürften nicht genügen. Ein Weg, der Aussicht auf Erfolg bieten würde, wäre die intravenöse oder subkutane Einführung von Glyzylglyzid ($NH_2\ CH_2\ CO.\ NH.\ CH_2\ COOH$), wobei nach den Feststellungen von Abderhalden und Bergell (zumindest beim Pflanzenfresser) Glykokoll in den Harn übertritt, also nicht zerstört wird. Trotzdem noch viele Fragen zu beantworten sind, glauben wir doch einiges bereits mit Sicherheit aussagen zu können. Unsere Versuche erlauben also die nachstehenden

Schlußfolgerungen:

1. Nach Zufuhr selbst kleinster Mengen von Benzoësäure vermag der Paralytiker nicht die entsprechende Menge Hippursäure zu bilden, sondern scheidet einen mit der Menge der Zufuhr wachsenden Anteil ungepaart aus.

2. Auch spontan kann freie Benzoësäure im Harn erscheinen.

3. Die Benzoësäureausscheidung ist verzögert.

4. Die Benzoësäurezufuhr hat einen gesteigerten Eiweißzerfall zur Folge, der aber nicht bis zum Glykokoll führt.

5. Diese Störung der Hippursäuresynthese läßt sich mit der Allerschen Hypothese über den Stoffwechsel der Paralytiker in Einklang bringen; sie beruht dieser Hypothese zufolge auf der Unfähigkeit des paralytischen Organismus, den endogenen Eiweißabbau bis zu den normalen Endprodukten fortzusetzen.

6. Salvarsan bewirkt eine Steigerung der Benzoësäure weit über den Hippursäurewert. Die Ursache dieser Erscheinung ist unbekannt.

7. Die Folinsche Methode der Benzoësäurebestimmung ist exakt und handlich.

Literaturverzeichnis.

1. Abderhalden und Bergell, Der Abbau der Peptide im Organismus. Zeitschr. f. physiol. Chemie **39**. 1903.
2. — Gigon und Strauß, Ebenda **51**. 1907.
3. Abelous et Ribot, Sur l'existence d'un ferment soluble operant la syntèse de l'acide hippurique au depens du glycocolle et de l'acide bensoïque. Compt. rend. de la Soc. de Biol. 9. Juni 1900.
4. Allers, R., Tatsachen und Probleme usw. Journ. f. Psych. u. Neurol. **16**. 1910.
5. — Untersuchungen über Stoffwechsel bei progressiver Paralyse. (Habilitationsschrift.)
6. Bashford und Cramer, Über die Synthese der Hippursäure im Tierkörper. Zeitschr. f. physiol. Chemie **35**. 1902.
7. Baumann, Zur Kenntnis der aromat. Substanzen des Tierkörpers. Ebenda **7**. 1883.

8. Baumann, Die aromat. Verbindungen im Harn und die Darmfäulnis. Ebenda **10**. 1886.
9. Bernizone, Sulla sintesi fisiologica dell'acido ippurico. Bolletino acad. med. di Genova **16**, Nr. 1. 1901.
10. Berzelius, Lehrbuch der Chemie. Übers. von Wöhler **4**, 376. (4. Aufl.)
11. Binz, Vorlesung. über Pharmakol. (2. Aufl.)
12. Blumenthal, F., Zur Methode der Hippursäurebestimmung. Zeitschr. f. klin. Med. **40**.
13. — und Braunstein, Über die quantitative Hippursäurebestimmung beim Menschen. Beiträge z. chem. Phys. u. Pathol. **3**. 1903.
14. Brugsch, Über die Rolle des Glykokolls im intermed. Stoffwechsel. Zeitschr. f. experim. Pathol. u. Ther. 1907.
15. — Über die Grenzen der Hippursäurebildung beim Menschen. Ebenda **5**. 1909.
16. — und Hirsch, Hippursäuresynthese und Ausscheidung der Benzoësäure beim Hunde. Ebenda **3**. 1906.
17. Bunge und Schmiederberg, Über die Bildung der Hippursäure. Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **6**. 1877.
18. Cohn, R., Über den Glykokollvorrat im tierischen Organismus. Festschrift f. Jaffé. 1901.
19. — Zur Frage des Glykokollvorrats im tierischen Organismus. Prager med. Wochenschr. **27**, Nr. 23 u. 24. 1902.
20. — Zur Frage der Glykokollbildung aus Leuzin. Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **48**.
21. — Zeitschr. f. physiol. Chemie **17**. 1893.
22. — Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **53**. 1905.
23. Dahm, Untersuchung über den Stoffwechsel bei progressiver Paralyse II. Zeitschr. f. d. ges. Neur. u. Psych. **17**, 228. 1913.
24. Dakin, The fate of sodium benzoate in the human organism. Journ. of biol. Chem. **7**. 1909.
25. — Ebenda **5**. 1908.
26. Embden und Marx, Beiträge z. chem. Physiol. u. Pathol. **11**. 1908.
27. — und Schmitz, Zeitschr. f. physiol. Chemie **29**. 1910.
28. Fejgin, Hippursäuresynthese bei Hungernden. Inaug.-Diss. 1908.
29. Fischer, Ch., Über die quantitative Bestimmung des Glykokolls in den Zersetzungsprodukten der Gelatine. Zeitschr. f. physiol. Chemie **19**. 1894.
30. Folin und Flanders, A new method for the determination of hippuric acid in urine. Journ. of biol. Chemie **11**. 1912.
31. Fränkel, S., Dynamische Biochemie. Wiesbaden 1911.
32. Friedmann, Beiträge z. chem. Physiol. u. Pathol. **11**. 1908.
33. — und Tachau, Über die Bildung des Glykokolls im Tierkörper. Biochem. Zeitschr. **35**. 1911.
34. Fürth, Probleme der phys. Chemie. Leipzig 1913.
35. Gerhardt, Darmfäulnis. Ergebnis d. Physiol. **2** (I). 1905.
36. Hammarsten, Lehrbuch d. physiol. Chemie 1910.
37. Hoffmann, A., Über Hippursäurebildung in der Niere. Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **7**. 1877.
38. — Y., Über Hippursäurebildung bei experimenteller Nephritis.
39. Hryntschak, Über ein Verfahren zur quantitativen Bestimmung der Hippursäure im Harn. Biochem. Zeitschr. **43**. 1912.
40. Ignatowsky, Über das Vorkommen von Aminosäuren im Harn. Zeitschr. f. physiol. Chemie **42**. 1904.
41. Jaarsfeld und Stockvis, Über den Einfluß von Nierenaffaktionen auf die Bildung der Hippursäure. Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **10**. 1879.

42. Kauffmann, M., Der Stoffwechsel bei Psychosen. I. Paralyse. Jena 1908. II. Epilepsie. Jena 1909.
43. Keller, Über Verwandlung der Benzoësäure in Hippursäure. Annalen d. Chemie u. Pharmazie **43**. 1842.
44. Kempner, Über Ausscheidung von Aminostickstoff im Harn bei Krampfanfällen. Zeitschr. f. d. ges. Neur. u. Psych. **11**, 482 1912.
45. Knoop, Der Abbau aromat. Fettsäuren im Tierkörper. Beiträge z. chem. Physiol. **6**. 1904.
46. — Zeitschr. f. physiol. Chemie **67**. 1910.
47. — Ebenda **71**.
48. Kobert, Zur Kenntnis der Wirkung der Benzoësäure. Schmidts Jahrbuch **185**. 1880.
49. Kochs, H., Über eine Methode zur Bestimmung der Topographie des Chemismus im Tierkörper. Archiv f. d. ges. Physiol. **20**. 1877.
50. Kronecker, Über Hippursäurebildung beim Menschen in Krankheiten. Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **16**. 1883.
51. Kumagawa, Über die Wirkung einiger antipyretischer Mittel auf den Eiweißumsatz im Organismus. Virchows Archiv **3**, 113. 1888.
52. Kühne und Hallwachs, Über die Entstehung der Hippursäure nach dem Genusse von Benzoësäure. Ebenda **12**. 1857.
53. Levin, C., Beiträge zum Hippursäurestoffwechsel des Menschen. Zeitschr. f. klin. Medizin **42**. 1901.
54. Lewinsky, Über die Grenzen der Hippursäurebildung beim Menschen. Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. 1908.
55. Magnus-Lewy, Über das Auftreten einer Benzoësäure-Glukuronsäure-Verbindung im Hammelharn nach Benzoësäureverfütterung. Biochem. Zeitschr. **6**. 1907.
56. — Über die Neubildung von Glykokoll. Ebenda.
57. — Über das Verhalten benzoylierter Aminosäuren. Ebenda.
58. Marchand, Journ. f. prakt. Chemie **35**. 1845.
59. Meißner und Shepard, Untersuchung über Bildung von Hippursäure. Hannover 1866.
60. Minkowski, Über Spaltungen im Tierkörper. Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **17**. 1883.
61. Neuberg, C., Der Harn. I. Band. Berlin 1912.
62. Neuberg und Manasse, Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft **38**, 2359. 1905.
63. — und Wohlgemut, Med. Klin. **9**. 1906.
64. Parker and Graham Lusk, On the maximum produktion of hippuric acid in rabbits. Amer. Journ. of Phys. **3**. 1900.
65. Pfeiffer, Bloch und Riecke, Eine neue Methode zur Bestimmung der Hippursäure. Mitt. d. landwirtschaftl. Inst. d. Univ. Breslau **2**, 273.
66. Rem-Picci, Über die Umwandlung der Benzoësäure bei Nierenaffektionen. Bolletino dela regia acad. med. di Roma XXX—I.
67. Rosenberg, Über die Beziehungen zwischen Galle und Hippursäurebildung im tierischen Organismus. Zentralbl. f. inn. Med. **22**.
68. Salaskin und Kowalevsky, Das Schicksal des Glykokolls im Organismus des Hundes nach intravenöser Einwirkung. Zeitschr. f. physiol. Chemie **42**.
69. Salomon, Über den Ort der Hippursäurebildung bei Pflanzenfressern. Zeitschr. f. phys. Chemie **3**. 1879.
70. Salkowski, Zeitschr. f. physiol. Chemie **1**. 1877.

71. Salkowski, Über den Einfluß der Verschließung des Darmkanals auf die Bildung der Karbolsäure im Körper. Virchows Archiv **73**. 1878.
72. — Das Verhalten des Glykokolls usw. im Organismus. Zeitschr. f. physiol. Chemie **4**. 1879.
73. — Über das Verhalten der aus dem Eiweiß durch Fäulnis entstehenden aromatischen Säuren im Tierkörper. Ebenda **7**. 1882.
74. — Über Stoffwechselwirkung der Benzoësäure und ihres Anhydrids. Internat. Beiträge z. Med. (Leydens Festschr.) **2**. 1902.
75. Schmiedeberg, Über Spaltung und Synthese im Tierkörper. Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **14**. 1881.
76. Schröder, Über Bildung von Hippursäure im Organismus des Schafes. Zeitschr. f. physiol. Chemie **3**, 323. 1879.
77. Schultze und Barbieri, Untersuchung über die Amidosäuren. Ebenda **9**. 1884.
78. Seo, Über Hippursäurespaltung durch Bakterien. Archiv f. experim. Pathol. und Pharmakol. **58**. 1908.
79. Soetber, Kontrolle der Blumenthalschen Methode der Hippursäurebestimmung. Zeitschr. f. physiol. Chemie **35**.
80. Sörensen und Henriques, Ebenda **63/64**. 1909.
81. Sprengel, Über die chemischen Vorgänge bei der Bildung von Hippursäure. Bern 1875.
82. Steenback, Journ. of biol. Chem. **11**. 1912.
83. Tappeiner, Zeitschr. f. Biol. **22**.
84. Tollens, Zeitschr. f. physiol. Chemie **61**. 1909.
85. Tsuchija, Über den Umfang der Hippursäuresynthese beim Menschen. Zeitschr. f. experim. Pathol. u. Ther. **5**. 1909.
86. Ure, Pharm. Zentralbl. **46**. 1841.
87. Velde und Stockvis, Experimentelle Beiträge zur Frage der Hippursäurezersetzung im lebenden Organismus. Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **17**. 1883.
88. Virchow, C., Über Einwirkung der Benzoësäure auf den Eiweißumsatz im Körper. Zeitschr. f. physiol. Chemie **6**. 1881.
89. Weintraud, Verhandlungen des Kongresses für innere Medizin. Wiesbaden 1900.
90. Weyl und Anrep, Über die Ausscheidung der Hippursäure und Benzoësäure während des Fiebers. Zeitschr. f. physiol. Chemie **4**. 1880.
91. Wiechowski, Die Gesetze der Hippursäuresynthese. Beiträge z. chem. Physiol. u. Pathol. **7**. 1905.
92. Wiener, H., Über das Glykokoll als intermediäres Stoffwechselprodukt. Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **40**. 1877.
93. — Über den Glykokollvorrat des tierischen Organismus. Prager med. Wochenschrift **26**, Nr. 50/51. 1901.
94. — Zur Frage des Glykokollvorrats im tierischen Organismus. Ebenda **27**, Nr. 24. 1902.
95. Wöhler, Versuche über den Übergang von Materien in den Harn. Zeitschr. f. Physiol. **1**. 1824.
96. — und Frerichs, Über Veränderungen, welche namentlich organische Stoffe bei ihrem Übergang in den Harn erleiden. Annalen d. Chemie u. Pharmazie **65**.
97. Zimmermann, Über künstliche beim Menschen erzeugte Glykokollverarmung und die Abhängigkeit des Glykokollvorrats von der Gallensekretion. Zentralbl. f. inn. Med. **22**. 1901.